This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 887 838

Main Lib.

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF CALIFORNIA.
GIFT OF
MRS. WILLIAM H. CROCKER.
Class

BIOLOGY
LIBRARY

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN GIESSEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. HOFFMANN IN DORPAT, PROF. F. HOFMEISTER IN PRAG, PROF. M. JAFFE IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN ZÜRICH, PROF. PH. KNOLL IN PRAG, PROF. E. KÜLZ IN MARBURG, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. LUCHSINGER IN ZÜRICH, PROF. MARMÉ IN GÖTTINGEN, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN KÖNIGSBERG, PROF. M. v. NENCKI IN BERN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN DORPAT, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. D. MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG I. PR. PROF. D. PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. ELS.

NEUNZEHNTER BAND.

MIT 18 HOLZSCHNITTEN UND 3 TAFELN.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1885.

Digitized by Google

Main Libr
BIOLOGY LIBRARY G

Digitized by Google

Inhalt des neunzehnten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 19. Februar 1885).

Seite

I. Untersuchungen über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Von Franz Hofmeister, Professor der Pharmakologie an der deutschen Universität in Prag. Erste Mittheilung 1

II. Ueber die Entstehung der Gelbsucht Neugeborener. Von H. Quincke in Kiel 34

III. Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus. I. Ueber die normale Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes. Von Hans Stern, prakt. Arzt in Königsberg i. Pr. 39

IV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Beiträge zur Kenntniss der Hutpilze in chemischer und toxikologischer Beziehung. Von Prof. R. Boehm 60
I. Boletus luridus. — II. Amanita pantherina.

V. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Ueber das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muscarine. Von Prof. R. Boehm 87

VI. Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.
Ueber den Einfluss der Pilze auf die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen. Von Dr. L. A. Naegeli . . . 101

VII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
54. Ueber den wirksamen Bestandtheil der Sennesblätter. Von Ralph Stockman, M. B. aus Edinburgh 117

101111

Digitized by Google

Seite

VIII. Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.
Ueber die cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreïns.
Von Dr. W. van der Heide 127

Drittes Heft

(ausgegeben am 15. April 1885).

Friedrich Theodor von Frerichs. Nekrolog (Naunyn).

IX. Ueber die Wirkungen des Rubidium- und Cäsiumchlorids auf den quergestreiften Muskel des Frosches. Von Prof. Erich Harnack und Dr. E. Dietrich in Halle 153

X. Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.
Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten fünf Tagen. Von Sophie Lubnitzky, aus Bialystock (Tafel I und II) 185

XI. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Von Dr. Oscar Minkowski, Assistent an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr. 209

XII. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Ueber experimentell am Menschen zu erzeugende Albuminurie. Von Dr. Julius Schreiber, Professor e. o. an der Universität Königsberg i. Pr. 237

Viertes und fünftes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 27. Mai 1885).

XIII. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Königsberg.
Ueber die Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes im Fieber. Von E. Wolff, Cand. med. 265

Digitized by Google

Seite

XIV. Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.
Beiträge zur Lehre des Icterus. Von J. C. H. Mackay, Marinearzt bei der k. niederländischen Marine 269

XV. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
55. Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Askariden. Von W. v. Schroeder 290

XVI. Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.
Untersuchungen über Intoxicationsnephritis (Aloin, Oxalsäure). Von Dr. Alfred Mürset (Tafel III) 310

XVII. Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Ueber Sarcine. Von Dr. H. Falkenheim, Assistenzarzt an der Klinik 339

XVIII. Ueber sogenannte „Chorea" beim Hund. Von H. Quincke in Kiel 370

XIX. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
56. Die Bildung des Harnstoffes in der Leber. Von W. v. Schroeder 373

XX. Zu den Aufsätzen: „Ueber die Lehre vom Fieber" von B. Naunyn und „Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber" von O. Minkowski. Von C. A. Ewald. Notiz hierzu von B. Naunyn 387

Sechstes Heft

(ausgegeben am 30. Juni 1885).

XXI. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.
57. Ueber die wirksamen Bestandtheile von Asclepias curassavica, Asclepias incarnata und Vincetoxicum officinale. Von Dr. Christian Gram aus Kopenhagen 389

XXII. Ueber den giftigen Bestandtheil der essbaren Morchel (Helvella esculenta). Von R. Boehm und E. Külz 403

Digitized by Google

Seite

XXIII. Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Quincke in Kiel.

1. Zur Aetiologie des Petechialfiebers (Purpura haemorrhagica febrilis). Von Dr. H. Reher, I. Assistent der medicin. Klinik 415

2. Zur Aetiologie des Abdominaltyphus. Von Dr. H. Reher, I. Assistent der medicin. Klinik 420

XXIV. Zur Pathologie und Therapie des Lungenödems. Von Dr. Hermann Sahli, Docent für innere Medicin in Bern 433

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

I.

Untersuchungen über Resorption und Assimilation der Nährstoffe.

Von

Franz Hofmeister,

Professor der Pharmakologie an der deutschen Universität in Prag.

Erste Mittheilung.

In einer bereits vor längerer Zeit begonnenen Untersuchungsreihe war ich bemüht, über die Vorgänge bei der Resorption und Assimilation des Peptons näheren Aufschluss zu erhalten. Ueber einen Theil dieser Untersuchungen habe ich an anderer Stelle ausführlich berichtet [1]); von einem anderen Theil habe ich vorläufig blos die Schlussresultate mitgetheilt. Ich that dies mit den Worten [2]): „Die Resorption des Peptons im Darm ist kein einfacher mechanischer Diffusions- oder Filtrationsvorgang, sondern eine Function bestimmter lebender Zellen, der farblosen Blutkörperchen, und diese spielen bei der Ernährung des Organismus mit Eiweiss eine ähnliche Rolle, wie die rothen Blutkörperchen bei der Athmung." Mancherlei äussere Verhältnisse, wie auch der begreifliche Wunsch, das vorhandene Beweismaterial durch neue Versuche zu vervollständigen, haben mich bisher zurückgehalten, der vorläufigen Notiz die ausführliche Begründung folgen zu lassen.

Auch jetzt, wo ich an den Versuch gehe, eine zusammenhängende Darstellung der Resorptions- und Assimilationsvorgänge des Peptons zu liefern, bin ich mir wohl bewusst, nur einen Theil der einschlägigen Fragen annähernd erledigt zu haben. Ein anderer Theil musste weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Doch hoffe ich, dass die Ergebnisse der nachstehend zusammengefassten Untersuchungen ein klareres und vollständigeres Bild der nicht ganz ein-

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. V. 127; VI. 51 und VI. 69.

2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. V. 151.

Digitized by Google

fachen Vorgänge bei der Aufnahme und Verwerthung der Nährstoffe geben werden, als es die bisher bekannt gewordenen Angaben zu liefern vermochten.

I. Ueber cellulären und extracellulären Transport der Nährstoffe.

Die stetige Abnutzung, welcher die Organe des Thierkörpers unterworfen sind, macht eine immerwährende Zufuhr von Ersatzmaterial nöthig. Als solches dienen die mannigfachen Nährstoffe, welche vom Darm aus dem Blute und mit diesem den Organen zugeführt werden. Nach herrschender Auffassung [1]) sind die Nährstoffe im Blute auf dem Wege zu den Organen in einfacher Lösung (oder beim Fett als Emulsion) enthalten. Die bewegenden Kräfte, welche sie den ersatzbedürftigen Zellen zuführen, sind die Bewegung des Blutes und die Diffusion. Dass ein Theil der Nährstoffe schon in der Darmwand oder in den Gefässen vorübergehend oder bleibend zu Bestandtheilen beweglicher Zellen werden und erst an diese gebunden, also in organisirter Form, seine Rolle als Ersatzmaterial erfolgreich zu Ende führen könnte, scheint durch diese Auffassung einfach ausgeschlossen. Allerdings bezieht sich diese Auffassung nur auf das vom Darm aufgenommene Nährmaterial. Für einen auf anderem Wege, durch die Lungen, aufgenommenen Nährstoff, den Sauerstoff, ist man wenigstens für die höheren Thiere seit Langem zu einer ganz anderen Anschauung gelangt. Die geringe Menge Sauerstoff, welche im Blute in einfach gelöster Form vorhanden sein kann, kommt für den Sauerstoffverbrauch überhaupt nicht in Betracht. Nur dadurch, dass die Blutscheiben sich in der Lunge mit Sauerstoff beladen und denselben erst an dem Orte des Bedarfs abgeben, erscheint eine genügende Zufuhr und eine zweckentsprechende Vertheilung desselben im Organismus gewährleistet. Ein Blut, welches keine Blutscheiben enthielte, wäre völlig ungeeignet, den Transport des Sauerstoffs von der Lunge zu den Organen zu vermitteln.

Der Kürze halber will ich jene Art Zufuhr der Nährstoffe, welche der Mithülfe geformter Elemente nicht entrathen kann, als „cellulären Transport“ bezeichnen. Erfolgt die Zufuhr, wie dies die oben angeführte Anschauung für die Resorption vom Darm aus verlangt, ohne Mitwirkung zelliger Elemente, so stellt dies einen „extracellulären Transport“ dar.

---

1) Vergl. die Darstellung C. v. Voit's in Hermann's Handbuch der Physiologie. VI. Bd. I. Th. S. 303 u. ff.

Digitized by Google

Dass aber zwischen diesen beiden Formen der Nährstoffbeförderung nicht ein rein theoretischer, sondern ein für die Auffassung der Ernährungsvorgänge bedeutungsvoller Unterschied besteht, dürfte sich aus einer einfachen Betrachtung ergeben.

In Blut oder Lymphe gelöste, also extracellulär kreisende Nährstoffe müssen naturgemäss den vorhandenen Flüssigkeitsströmungen folgen, insoweit dies die Gesetze der Diffusion und Filtration zulassen. Sind sie vom Blute aufgenommen worden, so werden sie mit diesem allen Organen in derselben Concentration zugeführt, durchtränken dann mit dem transsudirenden Plasma die Gewebe, ganz gleich, ob dasselbe ihrer bedarf oder nicht, gelangen dabei natürlich auch in die Absonderungsorgane und, ob sie an diesen Ausgangspforten zurückgehalten werden, oder aber Durchlass finden und so dem Organismus verloren gehen, hängt dann nur von der Einrichtung und augenblicklichen Disposition des secernirenden Apparates ab.

Ganz anders muss man sich das Verhalten von Nährstoffen vorstellen, welche an Zellen gebunden in die Gefässbahnen gelangen. Hier kann von einer gleichmässigen Vertheilung derselben in den Flüssigkeiten des Körpers nicht die Rede sein. Die nährstoffhaltenden Zellen sind kleine wandernde Depots, in denen vergleichsweise grosse Nährstoffmengen auf einem einzigen Punkte angehäuft sind. Sie sind den Diffusionsgesetzen gar nicht, den herrschenden Flüssigkeitsströmungen nur innerhalb enger Grenzen unterworfen. Sind sie nicht mit Eigenbewegung begabt, so ist ihnen durch die Gefässwand eine unübersteigliche Grenze gesetzt. Sind sie aber mit spontaner Bewegung ausgestattet und auswanderungsfähig, so sind sie ausserhalb der Blutbahn von der Bewegung des Saftstroms in hohem Maasse unabhängig. In beiden Fällen besteht die Möglichkeit, den Organen die Nährstoffe genau nach Bedarf zukommen zu lassen. Um dieser Forderung zu genügen, braucht für den ersten Fall blos angenommen zu werden, dass die mit Nährstoff beladenen circulirenden Elemente ihre Ladung nur insoweit durch die Capillarwand an die umgebenden Gewebe abgeben, als dem hier herrschenden Bedarf entspricht, solche Gewebe aber, in denen augenblicklich kein Bedarf besteht, bei der Vertheilung einfach übergangen werden. Eine derartige Einrichtung ist es bekanntlich, welche die Zufuhr des Sauerstoffs zu den Geweben regelt.

Im zweiten Fall, wenn angenommen wird, dass die nährstofftragenden Zellen auswanderungsfähig sind, gestaltet sich die Sachlage noch einfacher. Die Zellen können da unmittelbar an den Ort

Digitized by Google

des Bedarfes gelangen und hier ihrer ganzen Masse nach oder nur mit einem Theil ihrer Ladung zum Ersatz herangezogen werden. Mehr noch als im erstangeführten Fall gestattet eine solche Einrichtung grosse Nährstoffmengen nach einzelnen, besonders ersatzbedürftigen Punkten zu dirigiren, eine Einrichtung, die in der Auswanderung der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung in pathologisch vergrössertem Maassstab verwirklicht erscheint.

Die celluläre Bindung der Nährstoffe erklärt ferner einfach die Bildung von Reservestoffbehältern, in denen zu Zeiten des Ueberflusses das aufgenommene Ernährungsmaterial in organisirter Form aufgespeichert wird, um zur Zeit der Noth, ohne dass weitgehende chemische Veränderungen vorangehen müssten, dem Organismus zur Verfügung zu stehen.

Von grosser Bedeutung ist weiterhin der celluläre Transport für die Zufuhr von Stoffen, welche in der Blutflüssigkeit nicht löslich, somit auch nicht diffusionsfähig sind. Die Schwierigkeit, welche der Uebertritt solcher Substanzen in die Gewebe dem Verständniss bietet, erscheint sofort behoben, sobald man annimmt, dass derselbe durch auswanderungsfähige Zellen vermittelt wird. Es kommt dies fast noch mehr als für die normalen Verhältnisse für die Resorption und den Transport von Arzneistoffen und Giften in Betracht.

Der grösste Vortheil aber, den der celluläre Transport darbietet, besteht darin, dass er einer Verschleuderung des für den Organismus gewonnenen Nährmaterials vorbeugt. Von manchen höchst wichtigen Nährstoffen (Zucker, Pepton) wissen wir, dass sie selbst in kleinen Quantitäten, direct in das Blut gebracht, der Ausscheidung durch die Secretionsorgane, namentlich die Nieren, verfallen, während bei Aufnahme viel grösserer Mengen derselben Stoffe vom Darm aus unter physiologischen Verhältnissen Aehnliches nicht beobachtet wird. Dieses Verhalten erscheint kaum begreiflich, wenn man annimmt, dass die Nährstoffe den Organen in gelöster Form zugeführt werden; bei Annahme einer cellulären Bindung erscheint es nicht blos erklärlich, sondern geradezu selbstverständlich.

Ich habe nicht die Absicht, an dieser Stelle die einschlägigen Fragen eingehender zu betrachten. Es genügt, auf den Unterschied hingewiesen zu haben, den die einfache theoretische Betrachtung zwischen cellulärem und extracellulärem Transport der Nährstoffe erkennen lässt. Inwiefern dieser Unterschied im Organismus praktische Bedeutung besitzt, das wird sich im Verlauf der Darstellung meiner Versuche von selbst ergeben. Es sei mir nur noch gestattet, in einem Vergleich, welcher analogen, aber unserem Verständnisse

Digitized by Google

geläufigeren Vorstellungen entnommen ist, den Gegensatz, welcher zwischen beiden Arten des Nährstofftransports besteht, nochmals hervorzuheben.

Der Verkehr, welcher zwischen der resorbirenden Stätte im Darm einerseits, den ersatzbedürftigen Organen andererseits besteht, gleicht dem Handelsverkehr, der sich auf einem grossen, bewohnte Gegenden durchströmenden Flusse entwickelt. Die an Natur- und Industrieproducten reichen Landschaften führen den Ueberschuss ihrer Erzeugnisse den minder productiven Gegenden zu. Zahlreiche, mit verschiedenen Waaren beladene Schiffe vermitteln den Verkehr. Sie legen bald bei dieser, bald bei jener Stadt an, je nachdem gerade hier oder dort Bedarf nach den geführten Artikeln besteht. Ist der unmittelbare Bedarf gedeckt, so wird der Ueberschuss der Ladung an besonders günstiger Stelle in Vorrathsräumen untergebracht, um für den Verbrauch stets bereit zu stehen. Kaum je geschieht es, dass das Schiff seine Ladung dort ans Land bringt, wo es an Abnehmern dafür mangelt, wo an eine Verwendung für die geführten Waaren nicht zu denken ist.

Würde, um das Gleichniss festzuhalten, der Transport nicht auf eigenen Fahrzeugen, also extracellulär erfolgen, so hiesse das so viel, als dass die Producenten ihre Waare nicht zweckmässig gelenkten Schiffen, sondern unmittelbar dem Strome, wenngleich zunächst vor Verderbniss und Untersinken geschützt, anvertrauten. Es ist klar, dass es dann ganz dem Zufall anheimgestellt bliebe, ob die auf dem Strom schwimmende Waare an bewohnter Stätte oder aber an wüstem Ufer ans Land getrieben würde; dass die eine Gegend überreichlich mit Strandgut gesegnet wäre, die andere ganz leer ausginge; dass das herrenlose Gut zum grössten Theile nicht in die Hände gelangen würde, für die es ursprünglich bestimmt war, und ein nicht geringer Antheil dem Strome folgend schliesslich ins Meer geführt und so bleibend dem Verkehr entzogen würde.

Welche Art des Waarenverkehrs für die Verproviantirung der am Strom gelegenen Ortschaften die günstigere ist, leuchtet ohne Weiteres ein. In dem einen Fall eine planmässige, durch den Bedarf geregelte Vertheilung der Güter, in dem anderen ein zweckloses Verschleudern. Allerdings, ein zweckmässiger Waarenverkehr setzt eine zweckbewusste Lenkung der beladenen Fahrzeuge voraus. Sind wir aber berechtigt, eine ähnliche zweckbewusste Leitung auch bei den im Organismus kreisenden, nährstoffbeladenen Zellen anzunehmen?

Digitized by Google

Für den einzigen Fall, für welchen bisher der celluläre Transport erwiesen ist, nämlich für die Sauerstoffzufuhr, ist eine derartige Leitung durch andere Einrichtungen überflüssig gemacht. Die Verbreitung des Gefässsystems, die Enge der Capillaren und die eigenthümliche Art, in welcher der Sauerstoff an die Blutscheiben gebunden ist, so zwar, dass er von ihnen nur an solche Gewebselemente abgegeben wird, die ihn fester zu binden vermögen, als das Hämoglobin, alle diese Momente wirken zusammen, dass der Sauerstoff in der That nur insoweit verwendet wird, als dem Bedarf entspricht.

Eine andere Frage aber ist es, ob die mit eigener Beweglichkeit begabten Zellen ihre Ladung gerade nach dem Orte des lebhaftesten Verbrauches zu lenken wissen. Noch sind wir nicht im Stande diese Frage entschieden zu beantworten. Allein es fehlt nicht an Momenten, welche dafür sprechen, dass die Bewegungen der amöboiden Zellen trotz anscheinender Regellosigkeit einem bisher nicht näher erforschten Gesetze folgen. Solche Momente sind die Wanderung der Lymphzellen auf dem Objectträger nach dem Rand des Deckglases, der Austritt der farblosen Blutzellen aus den Gefässen am Orte der Reizung, die Anhäufung derselben an Stätten, wo eine lebhafte Resorption der Gewebe stattfindet. Es liegt sonach nicht ausser dem Bereich der Möglichkeit, dass die nährstoffbeladenen Zellen gerade dahin ihre Wanderung zu richten gezwungen sind, wo es an dem Stoff, den sie tragen, am meisten fehlt.

Ich habe in vorstehender Darstellung absichtlich die beiden Arten des Nährstofftransportes in ihrer ausgesprochensten Form einander gegenübergestellt, um den Unterschied derselben recht deutlich hervorzuheben. Ich halte jedoch nicht für ausgeschlossen, dass im gegebenen Fall der Transport eines Nährstoffs zunächst cellulär, dann extracellulär oder auch umgekehrt, oder vielleicht ausnahmsweise auch auf beiden Wegen erfolgen kann. Dass beim cellulären Transport Diffusionsvorgänge nicht ganz fehlen können, leuchtet ohnehin ein; bevor ein Nährstoff von der Zelle aufgenommen wird, muss er frei in der Flüssigkeit vorhanden sein, ebenso, wenngleich nur ganz vorübergehend, wenn er von einer Zelle an eine andere abgegeben wird; vielleicht steht auch der extracelluläre Transport, wie er für Wasser und Salze angenommen wird, vorübergehend unter dem Einfluss zelliger Elemente. Welche Mittelformen es auch in diesem Sinne geben mag, der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Transportformen wird dadurch nicht beseitigt. In welchem Umfange und für welche Nährstoffe sie im Organismus zur Geltung kommen, darüber kann nur der Versuch Entscheidung geben.

Digitized by Google

II. Die Schicksale des im Darm aufgenommenen Peptons bis zu seinem Verschwinden.

Würden die Nährstoffe vom Darm aus in ungelöstem Zustand und in einer durch mikrochemische Reactionen leicht erkennbaren Form ins Blut eintreten, so gelänge es unschwer, ihre Spuren im Organismus bis zu ihrem endlichen Verschwinden zu verfolgen. Die mikroskopische Untersuchung könnte da die wichtigsten Aufschlüsse geben. So günstig stehen jedoch die Verhältnisse nicht. Von den wichtigsten Nährstoffen, Pepton, Zucker und Fett, ist blos das letztgenannte morphologisch und chemisch so weit charakterisirt, dass die Verfolgung seiner Schicksale mit dem Mikroskop zur Erweiterung unserer Kenntnisse geführt hat. Ueber Verbleiben und Verschwinden der übrigen Nährstoffe hat bisher blos die chemische Untersuchung einigen Aufschluss zu geben vermocht.

Die Fragen, von deren Beantwortung, soweit vorderhand abzusehen, zunächst ein eingehenderes Verständniss der Resorptions- und Assimilationsvorgänge zu erwarten steht, sind folgende:

a) In welcher Form treten die Nährstoffe in die resorbirende Schleimhaut ein?

b) Welche Veränderungen erfahren sie hier?

c) Welchen Weg schlagen sie hier zu den Organen ein?

d) Welches sind ihre Schicksale im Blute?

e) Unter welchen näheren Umständen erfolgt ihre endliche Abgabe an die ersatzbedürftigen Organe?

In der nachfolgenden Mittheilung will ich es versuchen, diese Fragen für einen unserer wichtigsten Nährstoffe, das Eiweisspepton, zu beantworten, indem ich die Betrachtung der entsprechenden Verhältnisse bei der Aufnahme von Kohlehydraten und Fetten einem späteren Zeitpunkte vorbehalte.

a) In welcher Form erfolgt die Resorption des verdauten Eiweisses?

Da ich diese Frage nicht zum Gegenstand eigener Untersuchungen gemacht habe, so will ich hier nur in Kürze, soweit als dies zum Verständniss des Folgenden nothwendig, anführen, was von Anderen darüber festgestellt worden ist.

So lange man sich begnügte, die näheren Vorgänge bei Eiweissernährung nach künstlichen Verdauungsversuchen zu beurtheilen, schwankten die Ansichten zwischen der Annahme, dass die Peptonisirung des Eiweisses für die Resorption desselben unumgänglich nothwendig sei, und der entgegengesetzten Ansicht, dass sie einen nur

Digitized by Google

unwesentlichen und entbehrlichen Vorgang darstelle. Dem Interesse, welches C. Ludwig der Frage nach der Resorption der Nährstoffe zuwandte, verdanken wir die Klarstellung der einschlägigen Verhältnisse durch Schmidt-Mülheim[1]) in Bezug auf die wichtige Frage, in welchem Umfang normalerweise Peptonbildung stattfindet.

Eine Anzahl Hunde von gleichem Gewicht wurden nach 48 stündigem Fasten mit gleichen Fleischmengen gefüttert, nach Ablauf einer bestimmten Zeit (1, 2, 4, 6, 9 und 12 Stunden) getödtet und die im Darm vorgefundenen Verdauungsproducte quantitativ bestimmt. Dabei ergab sich, dass die Bildung von Leucin, Tyrosin und anderen krystallinischen Spaltungsproducten des Eiweisses nur ausnahmsweise und stets nur in geringem Umfang erfolgt, dass ferner die Menge des in Form von Pepton in Lösung gegangenen Eiweisses stets die Quantität des einfach gelösten Eiweisses (Acidalbumins) erheblich (im Verhältniss von 17 : 10) übertrifft. Da nun von vornherein wahrscheinlich ist, dass das im Darm gebildete Pepton seiner grösseren Diffusibilität wegen leichter Aufnahme findet, als einfach gelöstes Eiweiss, das letztere daher länger der Einwirkung der Verdauungsfermente ausgesetzt bleibt, da überdies unter dem Posten „gelöstes Eiweiss" der angewandten Methode zufolge Zwischenproducte der Verdauung mit in Rechnung kommen, welche, wie die Hemialbumose, sehr leicht in Pepton übergeführt werden können, so muss man annehmen, dass die Resorption der Eiweissstoffe vorzugsweise, wenn nicht ausschliesslich, in Form von Pepton erfolgt. Aufnahme und Ausnutzung von Eiweiss hängt sonach wesentlich von dem Schicksale des daraus gebildeten Peptons ab, weshalb ich auch bei den nachfolgenden Untersuchungen vorzugsweise das letztere ins Auge gefasst habe.

b) Die Assimilationsvorgänge in der Darmschleimhaut.

Nach älterer Auffassung kommt der Schleimhaut des Darmtractes für die Aufnahme gelöster Nährstoffe keine andere Bedeutung zu, als die einer Durchgangsstation, welche den Uebertritt derselben in die Blut- und Lymphbahnen vermittelt. Erst Untersuchungen der jüngsten Zeit haben Thatsachen zu Tage gefördert, welche darauf hinweisen, dass die Schleimhaut an dem Resorptionsvorgang nicht blos passiven Antheil nimmt. Als solche Thatsachen sind anzuführen: die Anhäufung von Pepton in der Darmschleimhaut verdauender Thiere im Gegensatz zu anderen Geweben und das Verschwinden desselben in der überlebenden Schleimhaut.

1) Archiv f. Physiologie von Du Bois-Reymond. 1879. 39.

Digitized by Google

Was den ersten Punkt betrifft, so haben Versuche[1]), welche den Zweck verfolgten, die Vertheilung des Peptons im Körper während der Eiweissverdauung festzustellen, ergeben, dass die von anhängenden Verdauungsproducten sorgfältigst befreite Darmwand einen Peptongehalt aufweist, welcher jenen des gleichzeitig kreisenden Blutes mehrfach übertrifft, und zwar nicht blos relativ, insofern der Procentgehalt der Magen- und Darmwand sich als 2—10 mal grösser ergab, als jener des Blutes, sondern auch absolut, da die Gesammtmenge des in der Wand des Darmtractes enthaltenen Peptons von der vierten Stunde der Verdauung an grösser angetroffen wurde, als sich für den Peptongehalt des gesammten Blutes berechnete. Es stellte sich ferner heraus, dass an dieser Aufspeicherung hauptsächlich Magen und Dünndarm, in geringerem Maasse auch der Dickdarm betheiligt war und dass der Peptongehalt der Darmwand auch nach Aussetzen der Eiweissfütterung einige Tage nachweisbar blieb, also noch zu einer Zeit, wo sämmtliche Gewebe, das Blut mit eingeschlossen, peptonfrei gefunden werden.

Diese Beobachtungen lassen sich ungezwungen durch die Annahme erklären, dass in der Darmwand Vorrichtungen gegeben sind, welche sie in den Stand setzen, Pepton festzuhalten, selbst für den Fall, dass einerseits vom Darmlumen keines mehr zufliesst, andererseits das Blut selbst ganz peptonfrei ist.

Ich spreche dabei absichtlich von der Darmwand und nicht von der Darmschleimhaut, weil meine früheren Versuche streng genommen nur das Bindungsvermögen der Darmwand als ganzes, Muscularis und Serosa mit eingeschlossen, nicht aber der Schleimhaut selbst beweisen. Seitdem habe ich mich jedoch überzeugt, dass das Vermögen, Pepton festzuhalten, ausschliesslich der Mucosa zukommt, der Muscularis (und Serosa) aber fehlt. Untersuchte ich nämlich Schleimhaut und Muskelhaut des Magens eines verdauenden Hundes gesondert auf Pepton, so zeigte die erstere stets einen hohen Gehalt daran, während die Muscularis (sammt Serosa) sich als peptonfrei erwies.

Die Versuchsanordnung war folgende: Der mit Fleisch gefütterte Versuchshund wurde getödtet, darauf sofort die Bauchhöhle eröffnet, der Magen herausgenommen, mechanisch von allem anhängenden Schleim befreit, in 0,5 proc. Kochsalzlösung wiederholt gut ausgewaschen, nun die Schleimhaut sorgfältig von der Muscularis abpräparirt und jede getrennt auf ihren Peptongehalt untersucht.

1) Hofmeister, Zeitschrift f. physiol. Chemie. VI. 51.

Digitized by Google

Versuch 1. 5 kg schwerer Hund, 6 Stunden nach der Fütterung getödtet. Gewicht der isolirten Mucosa 23 g. Im Extract schwache, doch deutliche Rothfärbung mit Natron und sehr verdünntem Kupfervitriol. Die Muscularis wiegt 13 g. Sie enthält kein Pepton.

Versuch 2. 8 kg schwerer Hund. 8 Stunden nach der Fütterung getödtet. Gewicht der Mucosa = 37 g. Peptongehalt[1]) derselben 0,1576 g = 0,426 Proc. Die Muscularis, 21 g schwer, enthält kein Pepton.

Versuch 3. Kleiner Hund, in der 6. Verdauungsstunde getödtet. Gewicht der Mucosa 35 g. Peptongehalt derselben 0,0192 g = 0,0548 Proc. Die Muscularis im Gewicht von 26 g enthält kein Pepton.

Es enthält sonach nur die Schleimhaut des verdauenden Magens Pepton, während es der Muskelhaut völlig fehlt. Bei der sonst durchgängig bestehenden Analogie zwischen Muscularis des Magens und des übrigen Darms darf wohl allgemein für die Darmmusculatur angenommen werden, dass sie an der Peptonanhäufung keinen Antheil nimmt.

Mit der Bindung des Peptons ist jedoch die Rolle der Darmschleimhaut bei der Eiweissresorption nicht erschöpft. Von noch grösserer Bedeutung ist ihre Fähigkeit, das Pepton einer Umwandlung zuzuführen, durch welche es seine charakteristischen Eigenschaften verliert, ohne dass an seiner Stelle irgend welche, von normalen Schleimhautbestandtheilen verschiedene Substanzen nachweisbar wären. Da sonach bei diesem Vorgang das Pepton in Stoffe übergehen muss, welche den stets in der Schleimhaut vorhandenen gleich oder sehr ähnlich sind, so will ich ihn kurz als Assimilation bezeichnen, ohne damit der späteren Entscheidung, ob es sich dabei um einen Spaltungs- oder einen synthetischen Process handelt, vorgreifen zu wollen.

Die erste Beobachtung, welche für die Assimilation des Peptons im Darm sprach, ist von G. Salvioli[2]) beigebracht worden. Salvioli untersuchte in einem, wie es scheint, vereinzelt gebliebenen Versuch die Resorption des Peptons am ausgeschnittenen überlebenden Dünndarm. Er brachte eine bekannte Menge Pepton in das Darmlumen und prüfte das vom Darm abströmende Venenblut auf Pepton. Zu seiner Ueberraschung erwies es sich als peptonfrei, obgleich die nachträgliche Untersuchung des Darminhalts eine erhebliche Verminderung der eingebrachten Peptonquantität ergab. Diese Thatsache musste um so auffälliger erscheinen, als ein solches Ver-

1) Ueber die Methode der Peptonbestimmung werde ich später Mittheilung machen.

2) Archiv für Physiologie von Du Bois-Reymond. 1880. Supplementband. S. 112.

Digitized by Google

schwinden nicht zur Beobachtung kam, wenn das Pepton nicht in die Darmhöhle gebracht, sondern dem in die Gefässe einströmenden Blute zugesetzt wurde. Salvioli spricht auf Grund seiner Beobachtung die Vermuthung aus, dass das Pepton beim Durchtritte durch die Darmschleimhaut eine „Umformung" erlitten habe. Diese Schlussfolgerung ist indessen nicht unanfechtbar. Salvioli macht nämlich keinerlei Angabe über den Peptongehalt der Darmwand im Beginn und nach Beendigung des Versuches. Nach dem, was ich früher über die Aufnahmsfähigkeit der Darmwand für Pepton mitgetheilt habe, erscheint aber keineswegs ausgeschlossen, dass in Salvioli's Versuch das vom Darmlumen her aufgenommene Pepton einfach in der Darmschleimhaut aufgespeichert wurde, ohne irgend welche Umwandlung erlitten zu haben. Gleichwohl dürfte Salvioli's Vermuthung, wie ich mich durch unabhängig von Salvioli angestellte Versuche überzeugt habe, das Richtige getroffen haben.

Meine ersten einschlägigen, an anderem Orte[1]) mitgetheilten Versuche bezogen sich auf die Magenschleimhaut. Mit Fleisch gefütterte Hunde wurden einige Stunden nach der Fütterung durch Verblutenlassen getödtet. Der sofort nach Eintritt des Todes herausgenommene Magen wurde äusserlich durch sorgfältiges Abpräpariren von anhängendem Fett und Mesenterium, dann innen durch gründliches Waschen von anhaftendem Mageninhalt und Magenschleim befreit, schliesslich durch einen vom Pylorus zur Cardia geführten Längsschnitt in zwei annähernd gleiche Stücke zerlegt. Wurde nun die Schleimhaut beider Magenstücke abpräparirt und sofort gesondert der Peptongehalt derselben bestimmt, so ergab sich für beide sehr annähernd derselbe Procentgehalt. Wurde hingegen die eine Schleimhauthälfte sofort in Untersuchung genommen, die andere aber erst nach mehrstündigem Verweilen in einer auf Blutwärme gebrachten feuchten Kammer, so stellte sich durchgängig eine auffällige Differenz in dem Peptongehalt beider Schleimhautstücke heraus, so zwar, dass in dem überlebend erhaltenen Schleimhautstücke die Menge des Peptons sehr erheblich, zum Theil bis unter die Grenze der Nachweisbarkeit vermindert erschien.

Die gewählte Versuchsanordnung liess dabei keinen Zweifel übrig, dass das Verschwinden des Peptons auf eine Einwirkung des Schleimhautgewebes selbst zurückzuführen ist, und legte den Schluss nahe, dass es sich auch in Salvioli's Versuch nicht um eine blosse Aufspeicherung, sondern um eine Umwandlung gehandelt habe. In

1) Zeitschrift für physiol. Chemie. VI. 69.

Digitized by Google

der That haben mich Versuche gelehrt, dass sich die Schleimhaut des Dünndarms auch in dieser Beziehung jener des Magens gleich verhält. Der Anstellung der Versuche stellten sich jedoch beim Dünndarm grössere Schwierigkeiten entgegen, als beim Magen. Einmal ist bei der ungleichen Vertheilung des Darminhaltes, sowie den Ungleichheiten in der Anordnung des adenoiden Gewebes und besonders der Plaques die Gewinnung mit einander vergleichbarer Darmstücke schwieriger zu erreichen. Hierzu kommt, dass die Befreiung des Darms von anhängendem Fett, Mesenterium und Darminhalt bei halbwegs grösseren Darmstücken viel Zeit in Anspruch nimmt, wodurch die Aussicht, über die Veränderung des Peptons im überlebenden Darm Aufschluss zu erhalten, merklich verringert wird. Was aber die Untersuchung am meisten erschwert, ist der Umstand, dass die Auszüge des Darms häufig in dem Maass gefärbt erhalten werden, dass weder Bestimmung, noch Nachweis des Peptons durch die Kupfernatronprobe ausführbar ist. Wiederholt sind meine Versuche an dieser Klippe gescheitert und selbst die vorsichtshalber ausgeführte Fällung mit Phosphorwolframsäure änderte nichts an dem Resultat, da der störende gelbe Farbstoff meist mit in den Niederschlag überging und beim Auflösen desselben in Alkali oder Zerlegen mit Baryt wieder zu ungeschmälerter Geltung kam. Diese Schwierigkeiten machten sich besonders bei Verwendung grösserer Thiere geltend, weshalb für weitere Versuche kleine und junge Hunde ausgesucht wurden. Bei solchen ist nämlich der Procentgehalt der Darmwand an Pepton in der Verdauungsperiode höher, als bei grösseren Thieren, vielleicht weil bei letzteren die Muscularis im Verhältniss zur Mucosa stärker ausgebildet ist. Es werden dementsprechend peptonreichere Auszüge erhalten, die dann trotz mehr oder weniger ausgesprochen gelber Färbung die Ausführung der Peptonbestimmung zulassen, vorausgesetzt, dass genügend grosse Stücke Darm in Angriff genommen werden.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaassen: Dem Versuchshund wurde 6 Stunden nach Fütterung mit einer entsprechenden Menge Fleisch in der Narkose der Unterleib eröffnet, der Dünndarm vom Pylorusende angefangen in der Länge von etwa einem Meter herausgehoben, doppelt unterbunden, von Mesenterium und anhängendem Fett mit der Scheere möglichst rasch befreit, dann dem Mesenterialansatz entsprechend der Länge nach aufgeschnitten und durch wiederholtes Eintauchen in auf 37° erwärmte halbprocentige Kochsalzlösung, Kneten und Abspülen von anhaftendem Darminhalt und Schleim sorgfältig gesäubert. Nunmehr wurde das ganze Darm-

Digitized by Google

stück mit der Scheere der Länge nach in zwei annähernd gleiche Theile zerlegt, wobei darauf Bedacht genommen wurde, die vorhandenen Plaques wo möglich in der Mitte zu treffen. Von einer Abpräparirung der Mucosa von der Muscularis, wie sie beim Magen ausführbar war, musste, da sie viel zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte, abgesehen werden.

Die weitere Behandlung der beiden Darmstücke war dieselbe, wie ich sie früher für die Magenschleimhaut beschrieben habe. Sie wurden gewogen, das eine davon sofort, das andere nach $1^1/_2$—3 stündigem Verweilen in einer feuchten Kammer bei 37° in kochendes Wasser gebracht, dann zerkleinert und auf ihren Peptongehalt untersucht.

Die derart ausgeführten Versuche ergaben mit aller Sicherheit, dass die Dünndarmschleimhaut ebenso gut wie die Magenmucosa das Vermögen besitzt, das aufgenommene Pepton rasch zu verändern.

Versuch 4. Eine 15 kg schwere Hündin wird in der 6. Stunde nach der Fütterung getödtet. Gewicht des sofort untersuchten Darmstückes 91 g, darin Pepton 0,0386 g = 0,0424 Proc. In dem überlebenden Darmstück, das 75 g wiegt, kein Pepton nachweisbar.

Versuch 5. 10 kg schwerer Hund. Gewicht des sofort untersuchten Darmstückes 58 g, darin 0,0684 g Pepton = 0,118 Proc. Gewicht des überlebenden Darmstückes 53 g; in demselben kein Pepton nachweisbar.

Versuch 6. 5 kg schwerer Rattler. Gewicht des sofort untersuchten Darmstückes 48 g. Darin 0,1109 g Pepton = 0,231 Proc. Das überlebende Darmstück wiegt 49 g und enthält 0,0554 g Pepton = 0,113 Proc. Peptonabnahme 0,118 Proc.

Versuch 7. Junger, ungefähr 3 kg schwerer Hund. Gewicht des sofort untersuchten Darmstückes 66 g. Darin 0,1393 g Pepton = 0,211 Proc. Das überlebende Darmstück, 59 g schwer, enthält keine nachweisbare Menge Pepton.

Nachdem durch die vorstehenden Versuche gezeigt ist, dass der Dünndarm ebensowohl wie der Magen die Fähigkeit besitzt, das aufgenommene Pepton zu verändern, drängt sich naturgemäss die Frage auf, in welcher Art und mit Hülfe welcher Bestandtheile der Darmwand diese Vorgänge erfolgen. Leider lässt es der Bau der Schleimhaut des Darmtractes nicht möglich erscheinen, diese Frage direct durch Versuche mit den isolirten Elementen derselben zu entscheiden. Ich habe daher den Versuch gemacht, der Lösung dieses Problems von anderer Seite näher zu treten, muss jedoch die Erörterung der einschlägigen Versuche einer folgenden Mittheilung vorbehalten. Doch scheint mir schon aus dem Mitgetheilten als unabweisbare Folgerung

Digitized by Google

hervorzugehen, dass die Bindung und Umwandlung des Peptons durch die geformten Elemente der Schleimhaut erfolgt, höchst wahrscheinlich in der Art, dass die Bindung stets der Umwandlung vorangeht, ohne jedoch immer zu derselben zu führen.

Dass die Bindung und Anhäufung des Peptons in der Schleimhaut durch die geformten Elemente derselben erfolgt, ergibt sich aus mehreren Umständen.

In der Schleimhaut geht, wie in allen gefässreichen Organen, ein stetiger Flüssigkeitsstrom von den Capillaren zu den Anfängen der Lymphgefässe (vielleicht auch der Venen). Das in der Schleimhaut vorhandene Pepton müsste, wenn es in einfacher Lösung sich befände, von diesem Strom rasch fortgeschwemmt werden. Wenn man bedenkt, wie schwierig sich im Allgemeinen lebendige Zellen mit ihnen nicht zusagenden Stoffen imbibiren (ich erinnere an die den Histologen bekannte Unmöglichkeit, ganz frische Gewebe mit den gebräuchlichen Tinctionsmitteln zu färben), wenn man ferner bedenkt, dass der beobachtete Peptongehalt am entbluteten und mit Kochsalzlösung oder Wasser gewaschenen Gewebe festgestellt wurde, dass endlich ein Theil des aufgenommenen Peptons schon während der vorbereitenden Proceduren durch Assimilation verschwunden sein dürfte, so muss man überrascht sein, den procentischen Peptongehalt der Schleimhaut, zumeist jenen des Blutes, stets aber den der übrigen Organe, die ja mit Ausnahme des Pankreas (dessen Peptongehalt aber aus anderer Quelle stammt) in der Regel ganz peptonfrei gefunden werden, übertreffen zu sehen. Es erinnert dieses Verhalten an jenes, welches nach meinen Erfahrungen[1]) der Eiter darbietet. Gleichwie hier das Pepton vorzugsweise in den geformten Elementen seinen Sitz hat, während das Eiterserum peptonarm oder peptonfrei angetroffen wird, so kann man sehr wohl denken, dass nur bestimmte Elemente der Schleimhaut vorwiegend als Peptonträger fungiren, während das Plasma, welches das Gewebe durchtränkt, entsprechend weniger Pepton enthielte.

Für die Assimilation des Peptons ist die Mitwirkung geformter Elemente schlechterdings unentbehrlich. Dass das Blut- oder das Lymphplasma aus eigener Machtvollkommenheit zu assimiliren vermöchten, ist wohl Niemand geneigt zu behaupten, da dies unseren Erfahrungen über assimilative Processe an organisirten Wesen widerspricht. Die Annahme einer assimilationsfähigen Lösung steht in offenem Gegensatz zu allem, was wir über die Existenzbedingungen organischen Lebens wissen, da wir uns dieses nicht anders, denn an

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. IV. 268.

Digitized by Google

ein morphologisch charakterisirtes, also nicht einfach gelöstes Substrat gebunden denken können. Wenn aber die Assimilation des Peptons nur durch geformte Elemente erfolgen kann, so ergibt ein einfacher Rückschluss, dass die der Assimilation nothwendig vorangehende Aufnahme durch dieselben geformten Elemente erfolgen müsse. Es erscheint daher am einfachsten, die gefundenen Thatsachen dahin zu deuten, dass Bindung und Assimilation zwei von denselben geformten Elementen der Schleimhaut besorgte Vorgänge sind, von denen der letztere den ersten nothwendig voraussetzt, während umgekehrt blosse Bindung erfolgen kann, ohne stets nachträglich zu Assimilation zu führen.

Ausgeschlossen ist durch eine derartige Annahme allerdings nicht, dass in der Schleimhaut auch noch Elemente vorhanden sind, welche wohl im Stande sind, Pepton aufzunehmen, nicht aber zu verändern. Doch erscheint die Annahme einer solchen zweiten Art von Peptonträgern vorläufig um so weniger geboten, als man sich recht wohl denken kann, dass es sich dabei nur um schwächliche Elemente derselben Art handelt, die aus irgend welchem Grunde mit geringerer assimilativer Kraft begabt sind. Dass aber das Assimilationsvermögen manchmal ein regeres, manchmal ein geringeres ist, darauf deuten die grossen Unterschiede im Peptongehalt bei verschiedenen Thieren und in den verschiedenen Stadien der Verdauung hin. Welche Elemente der Darmschleimhaut als die eigentlich assimilirenden anzusehen sind, darauf komme ich erst später zu sprechen.

c) Die Abzugswege des Peptons aus dem Darm.

Da die vorliegende Untersuchung zum nächsten Zweck hat, das im Darm resorbirte Pepton auf seinem Wege durch den Organismus bis zu seinem endlichen Verschwinden zu verfolgen, so kann von einer Erörterung, welchem weiteren Schicksal das im Darm assimilirte Pepton verfällt, abgesehen werden. Dasselbe ist ohnehin kein Pepton mehr. Auch kann nur derjenige Antheil, welcher der assimilativen Thätigkeit der Schleimhaut entgangen ist, auf seinem weiteren Wege mit Hülfe chemischer Hülfsmittel verfolgt werden.

Unschwer lässt sich feststellen, dass im Blute verdauender Thiere in der Regel eine geringe Menge Pepton enthalten ist; schwieriger ist aber zu entscheiden, auf welchem Wege es vorwiegend dahin gelangt, ob durch die Blutgefässe oder die Lymphbahnen. Um hierüber Aufschluss zu erhalten, hat man Untersuchungen in zwei Richtungen angestellt. Einerseits ermittelte man den Peptongehalt des vom Darm abströmenden Blutes und Chylus. Andererseits suchte

Digitized by Google

man sicher zu stellen, ob die Ernährung mit Eiweiss durch die Absperrung der Chylusbahnen eine Unterbrechung erleidet. Durch diese Untersuchungen wurde sicher gestellt, dass die Blutgefässe an der Peptonresorption thätigen Antheil nehmen. Ob jedoch die Chyluscapillaren ein Gleiches thun, ist meines Erachtens trotz der Bemühungen der Untersucher unentschieden geblieben.

Für die Betheiligung der Blutgefässe an der Peptonresorption spricht entschieden der Umstand, dass das vom Darm abfliessende Blut in lebhafter Eiweissverdauung befindlicher Thiere in der Regel Pepton enthält. Schon Plósz und Gyergyai[1]) vermochten bei Hunden, denen sie Pepton in den Magen gebracht hatten, solches im Blute der Mesenterialvenen nachzuweisen. W. Drosdoff[2]) fand bei mit gekochtem Fleisch oder mit Milch gefütterten Hunden das Pfortaderblut 3—4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme peptonhaltig. In Uebereinstimmung hiermit konnte Schmidt-Mülheim[3]) nach Eiweissfütterung im Carotidenblute seiner Versuchshunde quantitativ bestimmbare Mengen Pepton nachweisen, auch wenn er durch Unterbindung des Milchbrustganges den Chyluszufluss zum Blute aufgehoben hatte.

Während diese Beobachtungen ganz unzweideutig für eine Aufnahme von unverändertem Pepton durch das Blut sprechen, so haben analoge Untersuchungen betreffs der Betheiligung der Chylusbahnen kein einfach zu deutendes Ergebniss geliefert. Der aus dem Milchbrustgang verdauender Thiere abfliessende Chylus ist, wie Schmidt-Mülheim[4]) gefunden hat, nicht peptonhaltig. Auch die Chylusextravasate, welche sich nach Unterbindung der grossen in die Venen mündenden Lymphstämme im subperitonealen Gewebe und zwischen den Blättern des Mesenteriums zu bilden pflegen, erwiesen sich als peptonfrei, und zwar selbst in solchen Versuchen, wo das Arterienblut Pepton enthielt. Mit Recht bemerkt Schmidt-Mülheim, man könne zur Erklärung dieses Verhaltens zwischen den beiden Annahmen wählen, dass der in den Chylus übergegangene Antheil hier rascher umgewandelt werde als im Blute, oder dass das Pepton unter Vermeidung der Lymphwege allein durch die Blutgefässe aufgesaugt würde.

Da die in der ersten Annahme vermuthete Umwandlung des Peptons ebensowohl in den Chyluscapillaren, als auf dem Wege zu

1) Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie. XI. 536. 1875.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. I. 216. 1877.
3) Archiv f. Physiol. von Du Bois-Reymond. 1880. 33.
4) Archiv f. Physiol. von Du Bois-Reymond. 1880. 41.

Digitized by Google

den Mesenterialdrüsen, in diesen selbst, oder erst hinter denselben, in den grossen Lymphgefässen erfolgen kann, so wäre es wünschenswerth, zur näheren Bestimmung des Ortes dieser Umwandlung den Chylus an verschiedenen Punkten der Chylusbahnen aufzufangen. Die Kleinheit der Gefässe und die geringe Menge des aus ihnen ausfliessenden Chylus steckt jedoch Versuchen nach dieser Richtung sehr enge Grenzen. Doch kann ich über einen Versuch berichten, der dafür spricht, dass die vermuthete Umwandlung schon in der Bauchhöhle, vor dem Eintritt des Chylus in die grossen Lymphbahnen, ihren Abschluss finden dürfte.

Versuch 8. Ein junger, ungefähr 20 kg schwerer Hund wird in der 5. Stunde nach der Fütterung zur Gewinnung von Aderlassblut aus der Cruralis benutzt. Hierauf wird der Unterleib eröffnet, der Darm von der Gekröswurzel ab nach links herübergeschlagen und so die von den Mesenterialdrüsen abgehenden, mit weisser Flüssigkeit strotzend gefüllten Chylusgefässe blossgelegt. Vorsichtig angestochen, entleeren dieselben ihren Inhalt in ein darunter gehaltenes Schälchen. Der erhaltene, rein weisse Chylus, im Gewichte von ca. 4 g, enthält keine Spur Pepton. Die nach Ausfällen mit möglichst wenig Eisenchlorid erhaltene, eiweissfreie Flüssigkeit gibt nämlich selbst nach weitgehendem Einengen trotz ihrer Farblosigkeit keine Spur einer Rothfärbung mit Kupferlösung und Natronlauge. Phosphorwolframsäure erzeugt in ihr nur einen höchst geringen Niederschlag. Nachdem sich dieser am Boden des Gläschens abgesetzt, wird die überstehende Flüssigkeit vorsichtig abgegossen und der am Boden haftende Beschlag in einigen Tropfen Alkali gelöst und nochmals mit höchst verdünnter Kupfervitriollösung auf Pepton geprüft. Das Ergebniss ist auch jetzt negativ.

Wenn auch die im vorliegenden Versuche erhaltene Chylusmenge eine geringe war, so ändert dies nichts an der Zuverlässigkeit des Resultates, da nach meinen Erfahrungen das Blut verdauender Thiere in noch kleineren Mengen (bis zu 1 g herab) bei entsprechend vorsichtiger Verarbeitung die qualitative Erkennung des Peptons gestattet, wenn es überhaupt merkliche Mengen davon enthält. Der negative Befund in diesem Versuche ist um so bemerkenswerther, als die unmittelbar vor dem Auffangen des Chylus erhaltene Portion Aderlassblut den erheblichen Peptongehalt von 0,114 Proc. aufwies.

Ich muss es darnach für wahrscheinlich halten, dass, wenn überhaupt eine Umwandlung von Pepton in den Chylusbahnen statthat, dieselbe vor oder bei dem Durchtritt durch die Mesenterialdrüsen erfolgen muss. Da ich die Absicht habe, diese Frage experimentell weiter zu verfolgen, so sehe ich von einer Erörterung der vorliegenden Möglichkeiten an dieser Stelle ab. Nur so viel sei mir gestattet hervorzuheben, dass die im Bereiche der Wahrscheinlichkeit stehende Annahme einer Umwandlung des Peptons in den capillaren Chylusbahnen nichts Anderes darstellt, als eine nähere Ortsbestimmung für

Digitized by Google

den von mir erwiesenen, in der Schleimhaut des Darms sich abspielenden Assimilationsvorgang.

Zur Feststellung der Betheiligung der Chylusbahnen an der Peptonresorption ist, wie bereits erwähnt, noch ein zweiter Weg eingeschlagen worden. Man suchte zu ermitteln, ob die Aufnahme des Eiweisses der Nahrung durch die Unterbindung der in die Venen einmündenden grossen Lymphstämme eine Unterbrechung erleidet. Die einschlägigen, von Schmidt-Mülheim ausgeführten Versuche ergaben übereinstimmend, dass dies nicht der Fall ist, da auch nach völliger Absperrung der Chyluszufuhr eine dem verzehrten Eiweiss entsprechende Vermehrung der Stickstoffausscheidung durch den Harn nachweisbar war. So interessant dieses Resultat an sich ist, so kann es doch nicht zur Entscheidung der uns beschäftigenden Frage herangezogen werden. Im Grunde genommen beweist es blos die Entbehrlichkeit des Ductus thoracicus für die Eiweissernährung, sagt jedoch nichts aus über die Rolle, welche die capillaren und die kleineren Chylusgefässe überhaupt dabei spielen. Da bei Thieren, denen der Ductus thoracicus unterbunden ist, hochgradige Chylusstauung, Infiltration des an die Lymphbahnen angrenzenden Gewebes und ausgebreitete Extravasate von Chylus beobachtet werden, so liegt, wie auch v. Wittich[1]) andeutet, die Möglichkeit einer rückläufigen Bewegung des in den Chylus übergegangenen Peptons vor. Es kann nämlich einmal das mit dem Chylus ausgetretene Pepton von den Blutgefässen rascher resorbirt werden, als andere Bestandtheile desselben, so zwar, dass der extravasirte Chylus peptonfrei angetroffen wird, ohne es ursprünglich gewesen zu sein. Ferner ist in Betracht zu ziehen, dass die durch die Unterbindung veranlasste Druckerhöhung im Chylusgefässsystem sich bis zu den Anfängen desselben fortpflanzen muss und dass es, im Falle der Druck in den Lymphbahnen jenen in den Venenanfängen überträfe, nichts Befremdliches hätte, wenn die Aufnahme des peptonhaltigen Chylus vorübergehend nur durch die Blutgefässe erfolgte.

Auch durch diese von Schmidt-Mülheim gewählte Versuchsanordnung lässt sich sonach die Frage, inwiefern die Chylusgefässe an der Peptonresorption betheiligt sind, nicht entscheiden. Als sichergestellt kann nur angesehen werden, dass der Milchbrustgang dem Blute kein unverändertes Pepton zuführt. Ob nicht etwa das veränderte, assimilirte Pepton vorzugsweise diesen Weg einschlägt, muss späterer Entscheidung vorbehalten bleiben.

---

1) Handbuch der Physiologie von L. Hermann. 5. Bd. 2. Th. S. 298.

Digitized by Google

d) Wie gestaltet sich das Schicksal des Peptons in der Blutbahn?

Nach dem Mitgetheilten unterliegt es keinem Zweifel, dass von dem im Darm resorbirten Pepton nur ein Theil unverändert ins Blut gelangt. Wie gross dieser Antheil ist, darüber fehlt uns zur Zeit jedes sichere Urtheil. Nur so viel lässt sich sagen, dass derselbe unmöglich allein für die Eiweissernährung in Betracht kommen kann. Es könnte sonst nicht vorkommen, dass das Pepton im Blute verdauender Thiere nur in minimaler Menge vorhanden ist, oder, wie dies Schmidt-Mülheim und mir wiederholt begegnet ist, darin gänzlich fehlt.

Damit ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass der unverändert ins Blut gelangende Antheil bei der Speisung der Organe noch eine wichtige Rolle spielt, und es erscheint von Wichtigkeit, Näheres über sein weiteres Schicksal festzustellen. Zunächst tritt uns hier die Frage entgegen, ob das Pepton als solches die Blutbahn verlässt, oder ob es vom Blute selbst assimilirt wird.

An Versuchen, dieser Frage experimentell näher zu treten, hat es nicht gefehlt. Trotzdem ist eine Beantwortung derselben, welche allgemeine Annahme gefunden hätte, bisher nicht gegeben worden.

Die ersten Versuche in dieser Richtung scheinen Plósz und Gyergyai[1]) angestellt zu haben. Sie flössten Hunden oder Katzen 10—20 g in 100—200 ccm Wasser verflüssigten Peptons nach und nach durch die Jugularis ein und fanden, dass es allmählich aus dem Blute verschwindet. In einem ausführlicher mitgetheilten Versuche an einem 4½ kg schweren Hunde, dem im Verlauf von 1½ Stunden 20 g Pepton beigebracht worden waren, erwies sich das Blut 3 Stunden nach Beginn des Versuches noch peptonhaltig, nach 4 Stunden jedoch nicht mehr. Dabei bemerkten Plósz und Gyergyai, dass ein Theil des Peptons unverändert in den Harn überging. Es konnte darin 3½ Stunden nach der Injection nachgewiesen werden. 1½ Stunden später fand es sich nicht mehr darin vor.

Einen ähnlichen Verlauf nahm ein Versuch, bei welchem mit Pepton versetztes Blut stundenlang durch die hinteren Extremitäten eines eben getödteten Hundes getrieben wurde. Im Lauf von 4 bis 5 Stunden, während welcher Zeit die angewandte Blutmenge wohl hundertmal die Extremitäten durchkreist hatte, verschwand das portionsweise zugesetzte Pepton aus demselben, ohne dass es gelang, an seinerstatt ein Umwandlungsproduct aufzufinden.

Plósz und Gyergyai gelangen auf Grund ihrer Versuche zu

1) Pflüger's Archiv. X. 536.

Digitized by Google

dem Schlusse, dass das dem Organismus beigebrachte Pepton von demselben rasch verändert wird und dass diese Veränderung nicht an einen bestimmten Ort gebunden ist, dass vielmehr wahrscheinlich verschiedene zellenreiche Organe (z. B. Leber und Muskeln) diese Veränderung in gleicher Weise herbeizuführen vermögen. Ob eine solche Umwandlung auch im Blute selbst erfolgt, darüber sprechen sich Plósz und Gyergyai überhaupt nicht aus. Der bei ihren Versuchen beobachtete träge Verlauf der Peptonumwandlung, namentlich aber die Fassung der Schlusssätze, macht es unwahrscheinlich, dass sie dem Blute selbst eine irgend bedeutende Rolle bei dem Assimilationsvorgang zuschreiben.

Zu wesentlich anderen Versuchsergebnissen und Schlussfolgerungen gelangte später Schmidt-Mülheim[1]). Er beobachtete, dass nach Injection von beträchtlichen Peptonmengen (5—10 g) in Kochsalzlösung in die Jugularis von Hunden das Pepton nur in den ersten Minuten nach der Injection im Blute nachweisbar blieb; nach spätestens 17 Minuten war es in allen Fällen aus dem Blute wieder verschwunden. Diese Erscheinung trat auch dann ein, wenn vor der Einspritzung der Gefässbezirk der Leber durch Unterbindung der Pfortader und Leberarterie ausgeschaltet wurde. Obgleich es nun Schmidt-Mülheim nicht gelang, das gleiche Verschwinden in dem aus der Ader gelassenen, noch lebenswarmen Blute zu beobachten, auch seine Bemühungen, auf quantitativem Wege zu ermitteln, in welchen Blutbestandtheil das aus dem Blute verschwundene Pepton umgewandelt worden war, nicht von Erfolg gekrönt waren, so sprach er doch entschieden die Ansicht aus, das Pepton erleide, sowie es ins Blut gelangt, eine fast augenblickliche Umwandlung.

Schliesst man sich dieser Ansicht an, so muss man dem Blute ein ganz ausserordentliches Assimilationsvermögen zuschreiben; denn die in Schmidt-Mülheim's Versuchen bei mittelgrossen Hunden im Verlauf von einer Viertelstunde verschwindenden Peptonmengen müssen im Zusammenhalt mit der normalen Eiweisszufuhr als ganz beträchtliche angesehen werden, wobei noch zu beachten ist, dass in diesen Versuchen nach den ersten 5 Minuten nur noch sehr geringe Peptonmengen im Blute nachweisbar waren, so dass sich die vermeintliche Assimilation wesentlich innerhalb weniger Minuten abgespielt haben musste.

Bei näherem Zusehen erkennt man aber, dass das vorgeführte Beweismaterial für diese Schlussfolgerung nicht zureicht. Das Ver-

1) Archiv f. Physiologie von Du Bois-Reymond. 1880. 33.

Digitized by Google

schwinden des Peptons aus dem Blute darf nicht für das Resultat einer in demselben sich vollziehenden Umwandlung angesehen werden, so lange, wie dies in Schmidt-Mülheim's Versuchen der Fall war, dem Pepton der Weg aus dem Blut nach den Organen offen steht. Der Beweis wäre erst erbracht, wenn gezeigt würde, dass die blutdurchströmten Organe an der Umwandlung keinen Antheil haben. Weder Schmidt-Mülheim, noch auch Fano[1]), welcher die von Schmidt begonnenen Untersuchungen weiter führte, haben einen solchen Nachweis geliefert. Meines Erachtens kann man aus dem raschen Verschwinden des Peptons mit demselben Recht, das Schmidt-Mülheim für seine Deutung beanspruchen kann, den Schluss ziehen, dass das Blut sich des Peptons ebenso gut als anderer, seiner gewöhnlichen Zusammensetzung fremder Stoffe ausserordentlich rasch durch Abgabe an die Gewebe zu entledigen vermag. Dass diese Auffassung thatsächlich im gegebenen Fall so weit zutrifft, dass die angeführte Umwandlungshypothese, wenigstens in dem ihr von Schmidt-Mülheim gegebenen Sinn und Umfang entbehrlich erscheint, glaube ich[2]) bereits vor einigen Jahren durch eine längere Versuchsreihe über das Schicksal des Peptons im Blute gezeigt zu haben.

Unter den Organen, durch welche im Blut enthaltenes Pepton dasselbe verlassen könnte, muss sich der Verdacht vorzugsweise auf die Nieren lenken, welche nachweislich unter normalen Verhältnissen fremdartige Beimengungen des Blutes rasch aufzunehmen und nach aussen zu befördern pflegen. Dieser Verdacht fand im Experimente unerwartet rasch seine Bestätigung. Bei Kaninchen, denen Pepton in die Vene gespritzt worden war, fanden sich an $^4/_5$ der angewandten Menge in dem später entleerten Harn. Wurde das Pepton durch subcutane Injection beigebracht, wodurch eine langsamere Resorption, der in dem Darm stattfindenden vergleichbar, erzielt wurde, so fanden sich bei Kaninchen wie auch bei Hunden ungefähr $^2/_3$ des Peptons unverändert im Harn wieder. Da Schmidt-Mülheim bei seinen Versuchen auf den Umstand Gewicht legt, dass bei genügend bedeutenden Peptongaben starke Herabsetzung des Blutdruckes mit consecutiver Anurie eintritt, so dass eine Ausscheidung des beigebrachten Peptons durch den Harn unmöglich erscheint, so habe ich mich in Versuchen, in denen auf Anwendung genügend grosser Peptondosen diese Erscheinung eintrat, von dem Verbleiben des Peptons

1) Archiv f. Physiol. von Du Bois-Reymond. 1881. 277.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. V. 127.

Digitized by Google

zu unterrichten gesucht und dabei gefunden, dass auch unter solchen Verhältnissen von einem Verschwinden des Peptons im Blute nicht wohl die Rede sein kann, sondern nur von einem Verschwinden aus dem Blute. Es fanden sich dann, auch im Falle keine Spur von Pepton im Blute nachweisbar war, sehr erhebliche Mengen dieses Körpers, bis zu 1,8 Proc. der feuchten und 9 Proc. der trockenen Nierensubstanz, in den Nieren aufgehäuft, und bei Thieren, die am Leben belassen wurden, enthielt der erste bei Nachlass der durch die Injection bedingten, mehrere Stunden andauernden Vergiftungserscheinungen entleerte Harn immer noch 20—30 Proc. der beigebrachten Peptonmenge.

Diese Versuche zeigen, dass Pepton, welches ins Blut gelangt, mag auch, wie dies bei subcutaner Application angenommen werden muss, die Aufnahme nur nach und nach in kleinen Antheilen erfolgen, keineswegs in dem Maasse einer Veränderung unterliegen kann, wie Schmidt-Mülheim aus seinen Versuchen schliessen zu müssen glaubte. Jedenfalls reicht die assimilative Kraft des Blutes nicht aus, um irgend erhebliche Mengen von Pepton auf dem Wege von der aufnehmenden Vene zur Niere zu verändern, und damit stehen auch die jetzt bereits ziemlich zahlreichen Beobachtungen von Maixner, v. Jaksch und Anderen im Einklang, denen zufolge unter pathologischen Verhältnissen Pepton durch den Harn zur Ausscheidung kommen, somit auf seinem Wege durch die Blutbahn ebenfalls der vermutheten assimilativen Thätigkeit des Blutes entgehen kann.

Wenngleich nach meiner Erfahrung die Annahme einer ausgiebigen, „fast augenblicklich" erfolgenden Umwandlung des Peptons durch das Blut von der Hand gewiesen werden muss, so ist damit doch nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, dass das Blut fähig ist, kleinere Quantitäten, wie sie z. B. während der Verdauung circuliren, zu bewältigen. Allein weder direct, noch auf Umwegen hat sich erweisen lassen, dass es sich hier um mehr denn eine Möglichkeit handelt.

So digerirte Schmidt-Mülheim[1]) defibrinirtes Blut stundenlang bei Körperwärme mit minimalen Mengen Pepton, ohne dass ein Verschwinden derselben hätte sichergestellt werden können. Ebenso gaben ihm Versuche, in denen Peptonlösung mit frischem, nicht defibrinirtem Aderlassblut gemengt und einige Zeit bei Körperwärme erhalten wurde, ein negatives Ergebniss.

Ich selbst war bei ähnlichen Versuchen nicht glücklicher. Um

1) a. a. O.

Digitized by Google

den physiologischen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, habe ich sowohl das Defibriniren des Blutes, wie auch die Mischung mit einer Peptonlösung vermieden, indem ich unmittelbar das peptonhaltige Blut verdauender Thiere zum Versuche benutzte.

Versuch 9. Einem 6 kg schweren Hunde wurden 5 Stunden nach der Fütterung aus der Carotis unmittelbar nach einander zwei Blutproben entnommen und zwar derart, dass die eine Probe (A) direct in einem gewogenen, mit etwas verdünnter Eisenchloridlösung [1]) beschickten Glas aufgefangen wurde, die andere (B) aber in ein gewogenes trockenes, auf Blutwärme gebrachtes Becherglas floss, mit welchem es für 2½ Stunden in eine auf 37° erwärmte feuchte Kammer gesetzt wurde.

Trotz der verschiedenen Behandlung wiesen beide Proben den gleichen Procentgehalt auf. A wog 21 g und enthielt 0,0260 Proc., B wog 26 g mit 0,0262 Proc. Pepton. [2])

Um den Einfluss zu vermeiden, welchen eventuell die bei ausserhalb des Körpers vorgenommenen Versuchen nothwendig eintretende Gerinnung auf das Resultat haben könnte, habe ich einmal die Anordnung des Experimentes derart geändert, dass ich die Digestion des peptonhaltenden Blutes im Körper des Versuchsthieres und unter dem gerinnungshemmenden Einfluss der lebenden Gefässwand erfolgen liess.

Versuch 10. Bei einem ungefähr 10 kg schweren Hunde wurden beide Carotiden und Crurales in möglichster Ausdehnung blossgelegt. Um die freipräparirten Arterien wurden oben und unten Fäden gelegt und die von ihnen abgehenden Seitenäste unterbunden. Mit Hülfe eines Assistenten wurden nun rasch die Ligaturen zugebunden und zwar derart, dass erst die periphere Schlinge, dann die centralwärts gelegene zugezogen wurde. Das zwischen den Ligaturen eingeschlossene Blut war so dem Kreislauf entzogen, durch die Arterienwand aber vor Gerinnung geschützt. Die Wunden wurden nun mit Hülfe von Sperrpincetten geschlossen und erst nach einer halben Stunde wieder geöffnet, worauf die unterbundenen Arterienstücke herausgenommen und ihr flüssiger Inhalt in ein gewogenes Becherglas entleert wurde. Leider war die erhaltene Blutmenge eine sehr geringe. Sie betrug nur ungefähr ein Gramm. Trotzdem gelang es, nach Ausfällen mit Eisen in dem eiweissfreien eingeengten Filtrat eine, wenngleich schwache, doch unverkennbare Rothfärbung mit höchst verdünnter Kupfervitriollösung und Natronlauge zu erhalten.

---

1) Das Mischen mit Eisenchlorid hatte den Zweck, das Blut sofort zum Absterben zu bringen.

2) Ich muss hierzu bemerken, dass ein Vergleich des Peptongehaltes nach einander abgelassener Blutproben nur dann gestattet ist, wenn die entnommenen Proben im Verhältniss zum Körpergewicht kleine sind. Bei grösseren Aderlässen ändert sich, wie aus später mitgetheilten Versuchen hervorgehen wird, der Peptongehalt des ausfliessenden Blutes nicht unbeträchtlich, so dass ein Vergleich der nach einander aufgefangenen Blutportionen unstatthaft wird.

Digitized by Google

Es war sonach auch bei Vermeidung der Gerinnung und möglichster Annäherung an die physiologischen Verhältnisse die Umwandlung des Peptons im Blute ausgeblieben. Kaum dürfte eine andere Anordnung des Versuches mit gleicher Deutlichkeit eine im Blut selbst vor sich gehende Umwandlung beleuchten können. Ich bedauere nur, dass mir seitdem keine grösseren Versuchsthiere zu Gebote standen, um den Versuch mit grösseren Blutmengen und gleichzeitiger quantitativer Bestimmung des Peptons wiederholen zu können.

Es haben sonach alle Versuche, eine Assimilation der Peptons im Blute nachzuweisen, zu negativen Ergebnissen geführt. Trotzdem könnte man immer noch an die Möglichkeit denken, dass dieselbe unter physiologischen Verhältnissen eine, wenn auch nicht hervorragende Rolle spielt, sei es, dass sie so allmählich erfolgt, dass sie mit den vorhandenen Methoden nicht nachgewiesen werden kann, sei es, dass die Anordnung der angeführten Versuche trotz möglichst weitgehender Nachahmung der natürlichen Bedingungen doch irgendwie den Assimilationsvorgang verhindert hat. Im Hinblick darauf ist es von Interesse, eine Ueberschlagsrechnung anzustellen, eine wie grosse Aufgabe dem Assimilationsvermögen des Blutes gestellt wäre, im Falle alles aufgenommene Pepton durch dasselbe umgewandelt würde, und in wie weit das Blut dieser Aufgabe genügt. Dabei sei vornächst angenommen, dass die gesammte, dem Darm zugeführte Eiweissquantität als Pepton zur Resorption gelangt. Die nöthigen Daten für eine solche annähernde Berechnung lassen sich Schmidt-Mülheim's und meinen Versuchen entnehmen.

Aus den Angaben Schmidt-Mülheim's ergibt sich, dass ein Hund von rund 8 kg Gewicht zur völligen Verdauung von 200 g Fleisch mit einem Eiweissgehalt von rund 60 g 12 Stunden benöthigt, so dass in der Stunde im Mittel 5 g Pepton zur Aufnahme gelangen. (Thatsächlich erfolgt die Resorption in den ersten 4 Stunden etwas rascher, nach dieser Zeit langsamer, als dieser Mittelzahl entspricht.) In meinen Versuchen ergab sich, dass ein 5,65 kg schwerer Hund zur Resorption von 300 g Fleisch mit rund 90 g Eiweiss etwas über 15 Stunden brauchte; ferner, dass ein 4,15 kg schwerer Hund 250 g Fleisch mit rund 75 g Eiweiss in 12 Stunden bis auf einige Brocken im Gewicht von wenigen Gramm bewältigt hatte. In beiden Fällen berechnet sich eine Resorption von ungefähr 6 g pro Stunde.

Legt man diese Durchschnittszahl, welche, nach Schmidt-Mülheim's Versuchen zu schliessen, für grössere Hunde eher zu hoch, als zu niedrig gegriffen ist, der Berechnung zu Grunde, so

Digitized by Google

findet man, dass vom Darm durchschnittlich 0,1 g Pepton pro Minute an das Blut abgegeben wird, dass sonach die Assimilationskraft desselben normalerweise in der Minute nur für diese kleine Menge in Anspruch genommen wird. Der Versuch zeigt jedoch, dass das Blut in der Regel dieser Aufgabe nicht gewachsen ist, denn man findet in der überwiegenden Zahl der Fälle Pepton im Blute verdauender Hunde, welches sonach trotz des langen Weges durch Leber, rechtes Herz, Lunge und linkes Herz der Assimilation entgangen ist. Wenn es in den peripheren Geweben schliesslich verschwindet, so dass dann zwischen Zufluss und Umwandlung des Peptons Gleichgewicht eintritt, so kommen dabei die Organe als assimilirende Vorrichtungen zum Mindesten mit ebenso viel Recht in Frage, als das Blut selbst. Man kann also die Bedeutung des Blutes für die Verwendung des Peptons nicht allzu hoch anschlagen, und wenn man weiter bedenkt, dass die zu Grunde gelegten Zahlen absichtlich hoch gegriffen wurden, dass ferner nachweislich ein Theil des Peptons schon im Darmkanal assimilirt wird, so wird man sich in dieser Meinung noch mehr bestärkt finden.

Zu dem gleichen Schlussergebniss gelangt man, wenn man der Betrachtung die Erfahrungen zu Grunde legt, welche ich in Betreff des Auftretens von Pepton im Harn nach intravenöser und subcutaner Injection desselben zu machen Gelegenheit hatte. So fand ich, um nur ein Beispiel anzuführen, im Harn eines 10 kg schweren Hundes, welchem 0,321 g subcutan beigebracht worden waren, 3 Stunden nach der Injection 0,225 g unverändert wieder. Diese Menge hatte also den Weg zum Herzen durch den kleinen Kreislauf und vom Herzen zu den Nieren zurückgelegt, ohne der Assimilation zu verfallen, was um so auffälliger erscheinen muss, als die Resorption der unter die Haut gebrachten Peptonmenge, soweit die äussere Beschaffenheit der Injectionsstelle einen Schluss gestattet, erst im Verlaufe von Stunden ihr Ende erreicht hatte. Hätte das Blut in diesem Falle 0,1 g in der Minute umwandeln können, so hätte die gesammte angewandte Menge im Laufe von 3—4 Minuten, um so eher also bei längerer Dauer der Resorption, verschwinden müssen.

Hält man diesen Zahlen die Angaben von Schmidt-Mülheim entgegen, wonach 5—10 g Pepton in spätestens 15 Minuten, zum grössten Theil aber schon in den ersten 5 Minuten im Blute umgewandelt werden, was einer Assimilation von nahezu 1—2 g Pepton in der Minute entspricht, so muss man ohne Weiteres zu der Erkenntniss kommen, dass es sich in den betreffenden Versuchen nur zum geringsten Theile um eine Umwandlung im Blute gehandelt haben könne.

Digitized by Google

Es sprechen sonach nicht blos die Versuchsergebnisse, sondern auch die vorurtheilsfreie Ueberlegung der physiologischen Verhältnisse gegen die Annahme, dass dem Blute die Hauptrolle bei der Peptonumwandlung zugewiesen ist. Die Möglichkeit aber, dass bei absichtlich herbeigeführtem, längeren Verweilen im Blute, wenn der Weg zu den Organen abgeschnitten ist, doch vielleicht theilweise Assimilation erfolgt, kann zwar nach den vorliegenden Erfahrungen nicht absolut verneint werden, kommt aber jedenfalls für den physiologischen Peptonverbrauch erst in zweiter Linie in Betracht.

e) Ueber den Verbrauch des Peptons in den Geweben.

Im Vorstehenden glaube ich gezeigt zu haben, dass die Annahme einer Assimilation des Peptons durch das Blut nicht als genügend begründet angesehen werden kann. Die nachstehend mitgetheilten Versuche dürften lehren, dass diese Annahme überhaupt entbehrlich ist. Sie zeigen nämlich, dass in den Geweben selbst Vorgänge statthaben, durch welche das im Blute circulirende Pepton zum Verschwinden gebracht wird.

So nahe eine solche Auffassung von vorneherein jedem Beobachter liegen musste, so fehlt es doch in dieser Richtung an beweiskräftigen Beobachtungen. Zuerst haben sich, wie es scheint, Plósz und Gyergyai[1]) mit der vorliegenden Frage beschäftigt. Sie suchten ihr von zwei verschiedenen Seiten beizukommen. Zunächst richteten sie ihr Augenmerk darauf, die Vertheilung des Peptons im Körper verdauender Hunde zu ermitteln. Sie fanden in den ersten Stunden nach Einbringen erheblicher Peptonmengen in den Magen der Versuchsthiere den relativ grössten Peptongehalt im Blute der Mesenterialvenen und im Extract des Mesenteriums. Viel weniger Pepton enthielt die Leber; im Blute der Lebervene und der Carotis waren nur Spuren nachweisbar. Plósz und Gyergyai schliessen hieraus, „dass das Pepton die Leber passiren könne, ohne dort festgehalten, oder aber verändert zu werden". Die Fassung dieses Satzes konnte die Meinung erwecken, dass alles überhaupt resorbirte Pepton in der Leber verschwindet. Dass dies jedoch nicht ganz die Ansicht von Plósz und Gyergyai sein kann, geht einmal aus der von ihnen mitgetheilten Beobachtung hervor, dass auch Lebervenen- oder Carotidenblut Pepton führen kann, und lässt sich ferner daraus entnehmen, dass sie durch mühsame Experimente den Nachweis zu erbringen trachten, dass auch die Musculatur die Fähigkeit, Pepton umzuwandeln, besitzt. Obgleich Plósz und Gyergyai auch bei

1) a. a. O.

Digitized by Google

diesen Versuchen zu einem positiven Ergebniss gelangen und schliesslich ganz allgemein den zellenreichen Organen das Vermögen der Peptonassimilirung zusprechen, so macht doch ihre ganze sonstige Darstellung den Eindruck, dass sie für physiologische Verhältnisse, bei denen das vom Darm aus resorbirte Pepton, soweit es ins Blut gelangt, den Weg durch die Pfortader einschlagen muss, der Leber den Hauptantheil an der vermutheten Umwandlung zuschreiben. Dem gleichen Eindruck haben sich auch Schmidt-Mülheim[1]) und Seegen[2]) nicht zu entziehen vermocht.

Den eben genannten Autoren verdanken wir, was in dieser Frage seit Plósz und Gyergyai an einschlägigen Beobachtungen bekannt wurde. Die unterdess vervollkommneten Methoden des Peptonnachweises gestatteten Schmidt-Mülheim, an Stelle blosser Schätzungen quantitative Bestimmungen zu setzen. Ueberdies kamen ihm bessere Verfahrungsweisen zum Aufsammeln von Pfortader- und Lebervenenblut zu Statten. Die Resultate, die er erhielt, ergaben wider Erwarten keine Bestätigung der von Plósz und Gyergyai ausgesprochenen Ansicht. Weder konnte ein höherer Peptongehalt des Pfortaderblutes jenem des Carotidenblutes gegenüber sichergestellt werden[3]), noch konnte durch Ausschaltung des gesammten Pfortadersystems (durch Unterbindung der Pfortader und der Leberarterie) das Verschwinden des ins Blut eingebrachten Peptons verhindert werden.[4])

Zu dem entgegengesetzten Resultate gelangte Seegen auf einem mehr indirecten Wege. Er untersuchte die Zuckerbildung in der Leber unter dem Einfluss des Peptons und fand, dass sowohl nach Fütterung mit Pepton, wie auch nach allmählich erfolgender Injection desselben in die Mesenterialvenen eine Steigerung des Zuckergehalts der Leber über den Durchschnitt erfolgt, dass ferner auch frischer Leberbrei, einige Stunden mit Blut und Pepton bei Sauerstoffzutritt digerirt, eine Erhöhung des Zuckergehaltes erkennen lässt.

Seegen schliesst aus diesen Versuchen[5]), dass „Pepton das Material ist, aus welchem die Leber Zucker zu bereiten im Stande ist".

Diese Schlussfolgerung Seegen's geht entschieden zu weit. Auch wenn man Methode und Anordnung der Versuche als zweckentsprechend gelten lässt und nur die Versuchsergebnisse in Betracht

1) Archiv f. Physiologie von Du Bois-Reymond. 1880. 48.
2) Pflüger's Archiv. XXVIII. 128.
3) a. a. O. Vers. XI—XIII
4) a. a. O. Vers. XIX.
5) a. a. O. 126.

Digitized by Google

zieht, so kann man nicht ohne einen logischen Sprung zu dem angeführten Schlusse kommen. Nur so viel kann man dann als streng bewiesen annehmen, dass die Anwesenheit von Pepton die Zuckerbildung in der Leber begünstigt. Dass dabei Pepton verschwindet, ist nicht unmöglich, geht aber aus keinem der angeführten Versuche hervor. Noch weniger ist durch dieselben der Beweis erbracht, dass der neugebildete Zucker gerade aus dem hinzugebrachten Pepton entstanden sei. Seegen's Schlussfolgerungen bewegen sich hier auf denselben Bahnen, auf denen vordem der Bildung des Glykogens nachgespürt wurde. Fand man nach Fleischfütterung reichlich Glykogen in der Leber, so sah man das Eiweiss als Muttersubstanz desselben an; ergab sich, dass auch auf Kohlehydratzufuhr Glykogen angesetzt wurde, so machte man die gleiche Annahme für die Kohlehydrate u. s. f. Was man seitdem über Synthesen und Spaltungen im Thierkörper erfahren hat, dürfte die Hoffnung, auf derart einfachem Wege hinter das Geheimniss des Stoffwechsels zu gelangen, gründlich zerstört haben.

Ich glaube, dass sich Seegen's Versuchsergebnisse mit Vermeidung aller weitgehenden Hypothesen in dem Sinne deuten lassen, dass die Leberzellen, welchen an sich das Vermögen zukommt, Zucker zu bilden, unter günstigen Ernährungsverhältnissen mehr davon liefern, als unter minder günstigen, und dass die Peptonzufuhr irgendwie solche günstigere Ernährungsbedingungen setzt. Ob dabei Pepton verbraucht wird oder nicht, bleibt, da genügende Versuche nicht vorliegen, eine offene Frage.

Vorläufig sprechen sowohl die angeführten Versuche Schmidt-Mülheim's, wie auch das so regelmässige Vorkommen von Pepton im Arterienblute verdauender Thiere entschieden gegen die Annahme, als sei die Leber in höherem Maasse als andere Organe an der Peptonumwandlung betheiligt.

Ausser der Leber haben Plósz und Gyergyai die quergestreifte Musculatur als einen der Orte ins Auge gefasst, an denen Peptonumwandlung stattfinden sollte. Ich habe bereits oben den Versuch angeführt, durch welchen sie diese Vermuthung bestätigt fanden. Mit Pepton versetztes Blut wurde durch die hinteren Extremitäten eines frisch getödteten Hundes getrieben, bis schliesslich das zugesetzte Pepton nach 4—5 stündiger Dauer des Versuches im Blute nicht mehr nachweisbar war. In der That deutet dieses Resultat darauf hin, dass eine Umwandlung des Peptons stattgefunden hat. Ganz einwandsfrei ist der Versuch allerdings nicht. Das so langsame Verschwinden des Peptons, die lange Dauer des Versuches, die

Digitized by Google

Möglichkeit, dass das Pepton, indem es vom Blute aus die absterbenden oder bereits abgestorbenen Gewebe gleichmässig durchtränkt, eine sehr erhebliche Verdünnung erfährt, wodurch ein partielles Verschwinden vorgetäuscht werden kann, endlich die damals bekannten, nicht über jeden Einwurf erhabenen Methoden des Peptonnachweises, die in Verwendung kamen, lassen mancherlei Zweifel gegen volle Zuverlässigkeit des erhaltenen Resultates aufkommen.

Dass jene Versuche von Plósz und Gyergyai, bei denen Pepton direct in die Blutbahn lebender Thiere gebracht und sein Verschwinden mittelst wiederholter Blutuntersuchung verfolgt wurde, keinen Aufschluss über die vorliegende Frage geben konnten, geht aus den Bemerkungen hervor, welche ich an die Versuche über eine etwaige Umwandlung des Peptons im Blute geknüpft habe. Die gewählte Versuchsanordnung legt die Möglichkeit nahe, dass das eingebrachte Pepton durch die Secretionsorgane ausgeschieden wurde und so aus dem Blute verschwand, ohne dass überhaupt Umwandlungsvorgänge stattgefunden hätten. In der That haben Plósz und Gyergyai bei ihren Versuchen das Auftreten von Pepton im Harn bemerkt.

Ich habe zur Klarstellung der Frage, was schliesslich mit dem im Blute circulirenden Pepton geschieht, einen anderen Weg eingeschlagen, als meine Vorgänger. Der Beweis, dass das Pepton vom Blute an die Gewebe abgegeben wird, lässt sich nämlich durch den einfachen Vergleich des Peptongehalts von arteriellem und venösem Blute eines Gefässbezirkes erbringen.

Die Versuchsanordnung, deren ich mich bediente, bestand in den Versuchen, über welche ich hier berichten will, darin, dass bei Hunden in der 6. Stunde nach der Fütterung, also zu einer Zeit, wo aller Wahrscheinlichkeit nach ihr Blut peptonhaltig war, aus Carotis und Jugularis nach einander Blutproben entnommen und auf ihren Peptongehalt untersucht wurden. Dabei ist vorausgesetzt, dass während der Dauer der Blutentnahme der Peptongehalt des Arterien- und Venenblutes keine erheblichen Schwankungen erfährt. Dies ist auch, wie mich Vorversuche lehrten, in einem gewissen Grade der Fall, freilich nicht in dem zunächst gewünschten Sinne, dass er trotz wiederholter Aderlässe stets den gleichen Werth beibehielte. Im Gegentheil, die verschiedenen nacheinander erhaltenen Portionen Aderlassblut zeigen, sobald ihr Gewicht eine gewisse Grenze überschreitet, wesentlich verschiedenen Peptongehalt. Zum Glück erfolgt die Aenderung desselben mit einer gewissen Gesetzmässigkeit, indem er zunächst mit der Grösse des Blutverlustes steigt, dann von einem bestimmten Moment an wieder abnimmt.

Digitized by Google

Versuch 11. 20 kg schwerer Hund in der 6. Verdauungsstunde. Es werden erst 19 g Blut aus der Art. cruralis entnommen. Dieselben enthalten kein Pepton. Hierauf werden 107 g Blut aus der Vena cruralis entleert und nun wieder 47 g aus der Art. cruralis entnommen. Dieselben enthielten 0,0934 Proc. Pepton. Nach einem weiteren Aderlass aus der Arterie von circa 200 g wird neuerdings eine Probe im Gewicht von 44 g untersucht. Sie enthält 0,1136 Proc. Pepton.

Versuch 12. 5 kg schwerer Hund. 6 Stunden nach der Fütterung. Die erste aus der Carotis entnommene Blutprobe, 21 g schwer, enthält 0,0260 Proc. Pepton. Nach Abfliessen von weiteren etwa 30 ccm Blut wird eine neue Probe aufgefangen. Dieselbe wiegt wieder 21 g und enthält 0,0356 Proc. Die demnächst folgende Blutprobe, im Gewicht von 26 g, enthält nur 0,0317 Proc. Pepton.

Die weiter unten mitgetheilten Versuche zeigen das Ansteigen des Peptongehalts mit der Grösse des Blutverlustes zum Theil noch deutlicher als die angeführten Vorversuche. Es lässt diese Steigerung darauf schliessen, dass bei einem ausgiebigen Aderlass Gefässbezirke in Mitleidenschaft gezogen werden, welche einen höheren Peptongehalt besitzen, als die peripher gelegenen Arterien, und man kann sich des Gedankens nicht erwehren, dass es namentlich die beim verdauenden Thiere stark gefüllten Gefässe des Pfortadersystems sind, welche in solchem Falle ihr peptonreiches Blut der blutenden Stelle rascher als sonst zuströmen lassen.

Wie dem auch sein mag, bei der Regelmässigkeit des Ansteigens war Hoffnung vorhanden, durch den Vergleich von Arterien- und Venenblut zu einem Urtheil über den Peptonverbrauch zu gelangen, vorausgesetzt, dass die Differenzen zwischen dem Peptongehalt derselben nicht zu unbedeutend wären. Die Versuche lehrten, dass diese Hoffnung begründet war, denn die Unterschiede zwischen Peptongehalt von Arterien- und Venenblut erwiesen sich als so augenfällige, dass ein Zweifel an dem Resultate der Versuche nicht weiter aufkommen kann. Dasselbe lässt sich dahin zusammenfassen, dass zu derselben Zeit — auf der Höhe der Peptonresorption —, zu welcher das Arterienblut regelmässig erhebliche Mengen Pepton enthält, das Blut der Venen davon frei befunden wird, dass ferner, wenn infolge ausgiebiger Aderlässe der Peptongehalt des Arterienblutes steigt, zwar auch in den entsprechenden Venen Pepton auftritt, seine Menge jedoch hier stets eine viel geringere bleibt.

Versuch 13. 4 kg schwerer Rattler. Es werden erst zwei Blutproben aus der Carotis, dann eine Probe aus der Jugularis entnommen.

Carotisblut a	wiegt 34 g,	enthält	0,175 Proc. Pepton
Carotisblut b	" 43 g,	"	0,192 " "
Jugularisblut	" 10 g,	"	keine Spur Pepton.

Digitized by Google

Versuch 14. Junger 3 kg schwerer Hund in der 7. Verdauungsstunde. In diesem Falle wurde mit der Blutentnahme aus der V. jugularis begonnen. Die erhaltenen Proben folgten in der aus der nachstehenden Tabelle ersichtlichen Reihenfolge:

Blutprobe	Gewicht derselben in g	Peptongehalt
Jugularisblut I	5	kein Pepton
Carotisblut I	18	0,203 Proc.
Jugularisblut II	14	0,128 "
Carotisblut II	21	0,323 "
Jugularisblut III	18	0,159 "
Carotisblut III	20	0,145 "
Carotisblut IV	44	0,089 "

Die schliesslich eintretende Peptonabnahme ist in diesem Fall, weil es sich um ein kleines Thier handelt, sehr deutlich.

Versuch 15. 5 kg schwerer Hund in der 6. Stunde nach der Fütterung mit gemischtem Futter. Die Entnahme sämmtlicher Blutproben ist in 5 Minuten beendigt.

Blutprobe	Gewicht derselben in g	Peptongehalt
Carotisblut I	22	0,0461 Proc.
Jugularisblut I	11	Pepton fehlt.
Carotisblut II	17	0,0438 Proc.
Jugularisblut II	11	Pepton fehlt.
Carotisblut III	18	0,0566 Proc.
Jugularisblut III	18	0,0382 "
Carotisblut IV	35	0,0972 "
Jugularisblut IV	22	0,0535 "

Die Thatsache, dass bei hohem Gehalt des arteriellen Blutes die Aufnahme des Peptons seitens der Gewebe nur unvollständig erfolgt, spricht dafür, dass ihr Assimilationsvermögen kein unbeschränktes ist. Wahrscheinlich ist die Geschwindigkeit, mit welcher die Aufnahme und Umwandlung des Peptons in den Geweben erfolgt, eine sehr verschiedene; vielleicht ist nicht einmal der zu Grunde liegende chemische Process überall der gleiche. Eine eingehendere Untersuchung dieser Verhältnisse, welche vielfach neue Aufschlüsse über die Vorgänge bei der Eiweissernährung verspricht, muss ich einem späteren Zeitpunkt vorbehalten; nur darauf sei mir erlaubt hinzuweisen, dass das durch obige Versuche festgestellte Verschwinden des Peptons aus dem Blute nicht blos eine Bindung desselben durch die Gewebe bedeuten kann, da, wie aus früheren Untersuchungen von mir[1]) hervorgeht, die Gewebe verdauender Thiere, und zwar selbst in dem Fall, dass das Blut Pepton enthält, mit Ausnahme von Pankreas und Milz, stets peptonfrei gefunden werden.

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie. VI. 62.

Digitized by Google

Die Resorption und Assimilation des im Darm gebildeten Peptons erfolgt, wenn wir das vorstehend Mitgetheilte kurz zusammenfassen, nicht nach einem einfachen Schema. Ein Theil wird bereits in der Darmschleimhaut verändert und wird in assimilirter Form den Geweben zugeführt. Der andere Theil gelangt unverändert ins Blut und verlässt es erst beim Durchtritte desselben durch die Gewebe. Das verdaute Eiweiss kommt sonach bei der Ernährung unter zwei Formen zur Verwendung, als assimilirtes und als unverändertes Pepton. In welchem Sinne und Maasse dieser Erscheinung Bedeutung zukommt, ist zur Zeit einer befriedigenden Erörterung unzugänglich. So viel steht fest, dass die Zufuhr des assimilirten Peptons zu den Geweben eine Form von cellulärem Transport darstellt, während es betreffs des unveränderten Peptons vorläufig fraglich bleibt, ob sein Transport im Blute cellulär oder extracellulär erfolgt. Bevor ich an die Beantwortung dieser Frage gehe, muss ich erst die Rolle beleuchten, welche die Lymphzellen des Blutes und des adenoiden Gewebes in der Darmschleimhaut bei der Bindung und Assimilation des Peptons spielen. Die demnächst folgende Mittheilung soll daher der Betrachtung dieser Verhältnisse gewidmet sein.

Schliesslich sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor H. Huppert, Vorstand des medicinisch-chemischen Institutes, für die Bereitwilligkeit, mit welcher er mir bei Ausführung vorliegender Untersuchung die Hülfsmittel seines Laboratoriums zur Verfügung gestellt hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Da die Mittheilung meiner weiteren Untersuchungen über die vorstehend behandelten Fragen sich möglicherweise noch einige Zeit verzögern wird, so sei mir gestattet, vorläufig einige wichtige Momente, auf die ich bei dieser Gelegenheit gestossen bin, in Kürze hervorzuheben. Es sind dies folgende:

1. Das im Blute circulirende Pepton befindet sich darin nicht in freiem Zustande, sondern ist an Zellen gebunden. Sein Transport erfolgt sonach cellulär.

2. In dem adenoiden Gewebe der Darmschleimhaut, namentlich in den Plaques, findet bei gut genährten Thieren eine lebhafte Zellenproliferation statt. Die Zahl der dem Beobachter aufstossenden Kerntheilungsfiguren in den Follikeln, wie auch der Gehalt der von ihnen abführenden Lymphgefässe an jungen Zellen steht in einem unverkennbaren Abhängigkeitsverhältniss zu der Nahrungszufuhr.

Digitized by Google

3. Da die Lymphzellen des adenoiden Gewebes sehr arm an Protoplasma sind und fast nur aus Kernsubstanz bestehen, so muss der Ansatz von verdautem Eiweiss an dieser Stelle vorzugsweise in Form von Kernsubstanz erfolgen. Es ist wohl in dieser Richtung nicht ohne Bedeutung, dass es nach meinen Erfahrungen in einfacher Weise gelingt, Pepton und Hemialbumose in Körper überzuführen, die sowohl nach ihrer Zusammensetzung, wie auch nach ihrem Verhalten gegen Reagentien und Tinctionsmittel den „Nucleinen" beigezählt werden müssen.

Ich glaube nicht zu weit zu gehen, wenn ich die Neubildung von Lymphzellen, wie sie in der Darmschleimhaut so reichlich erfolgt, als den morphologischen Ausdruck der zu Grunde liegenden chemischen Assimilationsvorgänge bezeichne.

Digitized by Google

II.

Ueber die Entstehung der Gelbsucht Neugeborener.

Von

H. Quincke

in Kiel.

Untersuchungen über die Gelbsucht Neugeborener und Versuche, dieselbe zu erklären, sind in den letzten Jahren vielfach gemacht worden.[1]) Als festgestellt darf man wohl ansehen, dass dabei kein Hinderniss für den Abfluss der Galle in den Darm besteht und dass es sich um einen wirklichen (Bilirubin-) Icterus handelt. Bei der Erklärung des Icterus ist nun ein, wie mir scheint, nicht unwichtiger Umstand bisher unberücksichtigt geblieben: das Fortbestehen des Ductus venosus Arantii in der ersten Zeit nach der Geburt; in ihm möchte ich eine wesentliche Ursache für die Entstehung des Icterus neonatorum suchen.

Bekanntlich wird in der Leber Bilirubin nicht nur gebildet, sondern auch von aussen in die Blutmasse gelangtes Bilirubin durch diese Drüse ausgeschieden[2]), und von der in den Darmkanal ergossenen Galle wird unter normalen Verhältnissen ein Theil sowohl der Salze als des Farbstoffes absorbirt und durch die Leber wieder ausgeschieden, wie Schiff[3]) an Gallenfistelthieren gezeigt hat. Bei der weiteren Erwägung, ob dieser Kreislauf der Galle sich auf das Pfortadergebiet beschränke, oder ob die aufgesogenen Gallenbestandtheile weiter auch in den Körperkreislauf gelangen, spricht sich Schiff allerdings in letzterem Sinne aus, indessen scheinen mir die von ihm

---

1) S. Ebstein, Volkmann's Sammlung klin. Vortr. No. 180. 1880 (mit Literaturangaben). — Cruse, Arch. f. Kinderheilk. I. 1880. — Birch-Hirschfeld, Virch. Arch. Bd. 87. 1882. — Hofmeier, Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. Bd. 8. 1882. — Quincke, Virch. Arch. Bd. 95. 1884.

2) Tarchanoff, Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 9. 1874. S. 329. — Vossius, Dieses Archiv. Bd. 11. 1879. S. 427.

3) Pflüger's Archiv. Bd. 3. 1870. S. 598.

Digitized by Google

angeführten experimentellen Beweise nicht entscheidend, vielmehr die Wahrscheinlichkeit grösser, dass die im Darm reabsorbirten Gallenbestandtheile mit dem Pfortaderblut der Leber zugeführt, hier (analog der Aufspeicherung der Kohlenhydrate des Pfortaderblutes in Form von Leberglykogen) aufgenommen und wieder ausgeschieden werden.

Dieser Kreislauf der Galle ist nun nicht geschlossen, so lange der Ductus Arantii offen bleibt; durch ihn wird ein Theil des mit reabsorbirter Galle beladenen Pfortaderblutes seitlich abströmend in die V. cava gelangen und dem allgemeinen Kreislauf beständig eine gewisse Menge von Gallenfarbstoff zuführen, der nun die Gewebe imprägniren kann. Dass während des Fötallebens zur Zeit der grössten Weite des Ductus Arantii kein Icterus entsteht, liegt an der Geringfügigkeit der Gallensecretion und -Resorption (auch der beständige endosmotische Austausch zwischen fötalem und mütterlichem Blut würde dies verhüten helfen); nach der Geburt wird mehr Galle abgesondert, wenn Nahrung zugeführt und der Darmkanal reichlicher von Blut durchströmt wird; dementsprechend wird auch plötzlich mehr Galle resorbirt, von dem damit beladenen Pfortaderblut aber, wie oben auseinandergesetzt, zunächst nur ein Theil durch Filtration in der Leber davon befreit, ehe es in den grossen Kreislauf gelangt. Erst mit dem Verschluss, resp. Engerwerden des Ductus Arantii wird die Menge der so abgelenkten Gallenbestandtheile null oder doch zu gering, um noch Icterus bewirken zu können.

Ueber die Weite des Ductus Arantii vor und nach der Geburt habe ich bestimmte Zahlenangaben nicht gefunden und habe selbst nur die wenigen hier folgenden Messungen anstellen können.

Nr.	Alter	Reife	Länge	Gewicht	Umfang			
					d. V. umbil.	des Ductus Arantii an V. port.	an V. cava	d. V. port.
1	Neugeb.	2 bis 4 Wochen				3 mm		
2	Neugeb.		40 cm		13 mm	3,7		
3	Neugeb.	(Zange) überreif		4440	20	5	15 mm	
4	Neugeb.	6 monatl. Fötus	30 cm		12	4	6	
5	Neugeb.	ca. 7 monatl. Fötus	40 cm		10	3—4	7	6—7 mm

Allemal stellte der Ductus Arantii einen Trichter dar, dessen engeres Ende der Pfortader, dessen weiteres der V. cava zugekehrt war, aber auch an der engsten Stelle hatte derselbe mindestens einen Umfang von

Digitized by Google

3 mm, also eine Lichtung von etwa 1 mm Durchmesser, so dass die Blutmenge, welche hier passiren kann, keine ganz unbedeutende ist. Die grössere Weite des Gefässes bei unreifen Früchten müsste die Entstehung des Icterus begünstigen, was mit den klinischen Beobachtungen stimmt.

Auch über Zeit und Ort, in welchen der Ductus Arantii undurchgängig wird, habe ich Angaben nicht gefunden; dies selbst zu untersuchen, stand mir anatomisches Material vom Menschen nicht zu Gebote. —

Ausser dem Offenstehen des Ductus Arantii wirken aber noch einige andere Umstände begünstigend für die Entstehung des Icterus: die durch den Untergang rother Blutkörper bedingte Polycholie, — die Geringfügigkeit der Gallenfarbstoffausscheidung durch die Nieren — und die eigenthümliche Beschaffenheit des Darminhalts.

1. Dass in der That ein reichlicherer Untergang rother Blutkörper in den ersten Tagen nach der Geburt stattfindet, ist durch Hofmeier[1]) durch Untersuchung des Blutes wahrscheinlich gemacht worden. Auch hierfür ist der Ductus Arantii vielleicht nicht ohne Bedeutung: ergiesst sich nämlich, wie oben auseinandergesetzt, durch denselben ein Theil des Pfortaderblutes direct in die V. cava, so würden damit ausser dem Gallenfarbstoff auch gallensaure Salze dem grossen Kreislauf zugeführt und können hier zur Zerstörung rother Blutkörper beitragen; das dadurch freigewordene Hämoglobin liefert dann das Material zu vermehrter Gallenfarbstoffbildung. Dazu stimmt der von Birch-Hirschfeld und Hofmeister[2]) geführte Nachweis von Gallensäuren in den serösen Flüssigkeiten bei Icterus neonatorum, der durchaus unverständlich bliebe, wenn es sich, wie einige Autoren angenommen haben, um einen anhepatogenen Icterus, um eine Gallenfarbstoffbildung aus Blut ausserhalb der Leber, in Extravasaten z. B., handeln würde.

Da bei vermehrtem Hb-Verbrauch auch reichlicher Fe durch die Leber ausgeschieden wird[3]), lag es nahe, den Eisengehalt der Leberzellen mikrochemisch zu prüfen: in der That gaben in dem einen Fall von Icterus neonatorum (10 Tage alt, an Pneumonie gestorben), den ich in der letzten Zeit anatomisch zu untersuchen Gelegenheit hatte, die Leberzellen in der Peripherie der Läppchen mit Schwefelammonium sehr deutliche Fe-Reaction; dabei war die Leber, wie die inneren Organe überhaupt nur wenig icterisch. Fe-haltige Leukocyten fanden sich im periportalen und interlobulären Bindegewebe der Leber und in einzelnen Capillaren der Niere, ziemlich reichlich in der Milzpulpa.

Ist der Untergang rother Blutkörper in den ersten Lebenstagen ein constanter physiologischer Vorgang, so könnte auch ohne Icterus vermehrter Eisengehalt der Leberzellen gefunden werden. Ich untersuchte

1) Zeitschr. f. Geburtshülfe u. Gynäkol. Bd. 8. 1882.

2) Virch. Arch. Bd. 87. 1882.

3) Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 25, 27, 33.

Digitized by Google

daher 3 gesunde junge Hunde eines Wurfes von 3, 6 und 8 Tagen. Doch gaben die Leberzellen und die Milz keine Fe-Reaction; nur im periportalen Gewebe fanden sich einige Fe-haltige Leukocyten.

Ob und wie häufig etwa Icterus neonatorum bei Thieren vorkomme, habe ich nirgends angegeben gefunden.

2. Nicht unwesentlich für das Zustandekommen der Gelbsucht dürfte zweitens das von dem des Erwachsenen so durchaus abweichende Verhalten der Harnsecretion des Neugebornen sein: während durch die Niere bei Icterus des Erwachsenen Gallenfarbstoff in Lösung und in erheblicher Menge ausgeschieden wird, enthält der Harn des icterischen Neugeborenen gelösten Gallenfarbstoff gar nicht (oder höchstens spurenweise [Cruse]), sondern nur die immerhin spärlichen abgestossenen Nierenepithelien enthalten Bilirubin in Körnchen und Nadeln, die vicariirende Ausscheidung des Gallenfarbstoffs durch die Nieren ist also eine sehr geringfügige. Aber auch das Lösungsvermögen der Gewebssäfte der Neugeborenen für Bilirubin scheint ein relativ geringes zu sein, denn nur so lässt sich die von Orth[1]) nachgewiesene Ausscheidung von Bilirubinkrystallen in Blut und Geweben bei Icterus neonatorum verstehen. Es ist klar, dass diese geringe Löslichkeit ebenso, wie die geringfügige Nierenabsonderung die Entstehung sowohl, wie die Fortdauer des Icterus, selbst bei mässiger Vermehrung der Farbstoffzufuhr zu den Körperflüssigkeiten begünstigen müssen.

3. Ein dritter Umstand, welcher der Entstehung der Gelbsucht beim Neugeborenen Vorschub leistet, ist der Reichthum des Meconiums an Gallenfarbstoff und der Mangel jeglicher Darmfäulniss und der damit verbundenen Reduction des Bilirubin zu Urobilin.[2])

Bei Untersuchung der Darmentleerungen von 12 Kindern der hiesigen Entbindungsanstalt zeigten sich nur bei einem künstlich ernährten Kinde vom 4. Tage ab geringe Mengen von Urobilin und bei einem Brustkinde am 8. und 9. Tage vorübergehend Spuren von Urobilin; weit überwiegend war aber beidemal der Gallenfarbstoff (Bilirubin und Biliverdin) und in allen übrigen Fällen war er allein vorhanden.[3])

Während beim Erwachsenen ein grosser Theil des Bilirubin im Darm sehr bald in Hydrobilirubin umgesetzt wird und daher weniger Gallenfarbstoff für die Reabsorption durch die Darmschleimhaut übrig bleibt, steht beim Neugeborenen die ganze Menge des

1) Virch. Arch. Bd. 63. 1875.

2) Senator, Zeitschr. f. physiol. Chemie. IV. — Baginsky, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1883.

3) Vergl. Vierordt in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten. I. 1. S. 333.

Digitized by Google

abgesonderten Gallenfarbstoffs unverändert der resorbirenden Darmfläche zu Gebote. Diese Menge ist aber eine so erhebliche, wie nicht leicht wieder im späteren Leben, denn im Meconium ist ein Theil der zur Fötalzeit abgesonderten Galle gleichsam aufgespeichert und aus diesem farbstoffreichen Brei dürfte mit Eintritt der reichlicheren Blutfülle des Darms auch lebhaftere Resorption als vorher stattfinden. Daraus folgt, dass — mag auch immer der durch den Ductus Arantii abfliessende Theil des Pfortaderblutes im Verhältniss zu dem der Leber zugeführten ein geringer sein — doch nicht unbedeutende Mengen von Gallenfarbstoff auf diesem Wege in das Gesammtblut und die Gewebsflüssigkeiten hineingelangen können.

Digitized by Google

III.

Aus der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Beiträge zur Pathologie der Leber und des Icterus.

I. Ueber die normale Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes.

Von

Hans Stern,

prakt. Arzt in Königsberg i. Pr.

Die Lehre vom hämatogenen Icterus hat ihre wesentlichste Stütze in der Thatsache gefunden, dass gewisse Intoxicationen, welche mit einem Zugrundegehen der rothen Blutkörperchen verbunden sind, Icterus zur Folge haben. Durch die Untersuchungen von Stadelmann [1]) ist dann der Beweis geliefert worden, dass auch in diesen Fällen der Icterus auf eine Resorption von Galle in der Leber zurückgeführt werden kann. Stadelmann fand nämlich, dass Injectionen von Toluylendiamin und Inhalation von Arsenwasserstoff (Agentien, die einen raschen Zerfall der rothen Blutkörperchen bewirken) bei Kaninchen und Hunden den Pigmentgehalt und die Consistenz der Galle ausserordentlich vermehrten. Durch die grössere Consistenz werde der Abfluss so erschwert, dass die Galle sich in der Leber aufstaue und so leicht resorbirt werden könne.

Afanassiew [2]) konnte diese Angaben, die sich auf eine grosse Versuchsreihe stützten, im Wesentlichen bestätigen, nur will er den auf dem angegebenen Wege entstandenen Icterus hämohepatogen nennen und charakterisirt ihn folgendermaassen: Kann man den Nachweis führen, dass die verschiedene Gewebe und Flüssigkeiten des Körpers färbende Substanz die Galle ist, dass die Bildung dieser Galle und die Aufsaugung derselben in die Lymphe und dann ins

1) Dieses Archiv. Bd. XIV. S. 231 u. 422. Bd. XV. S. 337. Bd. XVI. S. 110.

2) Zeitschrift f. klinische Medicin. Bd. VI. S. 281 und Verhandlungen d. Congresses f. innere Medicin. 1883. S. 214.

Digitized by Google

Blut (Fleischl[1])) in der Leber selbst vor sich geht, und dass ausserdem als Material und zum Theil als Reiz zur gesteigerten Gallenbildung die Zerfallsproducte der Blutkörperchen dienen, so ist der Icterus als hämohepatogener zu bezeichnen.

Gegen diese Terminologie wendet Quincke[2]) ein, sie sei missverständlich und überflüssig; missverständlich, insofern sie eine theilweise Gallenfarbstoffbildung unter activer Betheiligung des Blutes bedeuten könne, — überflüssig, weil Polycholie anders als unter passiver Betheiligung des Blutes durch vermehrten Untergang rother Körperchen, so viel wir wissen, überhaupt nicht vorkommt. Es besteht also zwischen dem hämohepatogenen Icterus und dem durch Veränderung der Gallenbeschaffenheit entstandenen, wie ihn Stadelmann annimmt, kein wesentlicher Unterschied.

Es liegt nach Allem heute keine pathologische oder experimentelle Thatsache vor, welche die Hypothese nothwendig machte, dass ein allgemeiner Icterus ohne Betheiligung der Leber lediglich durch Gallenfarbstoffbildung im circulirenden Blut zu Stande komm .

Andererseits sind wir heute noch nicht in der Lage, die Möglichkeit, dass ein Icterus auf dem eben bezeichneten Wege entstehen könne, mit Sicherheit auszuschliessen, um so weniger, als auch die Frage nach der normalen Bildungsstätte des Gallenpigments noch nicht in einwandsfreier Weise entschieden ist.

Zwar nehmen die meisten Autoren an, dass die Leber nicht sowohl Excretionsorgan, als vielmehr Secretionsorgan für den Gallenfarbstoff sei, d. h. dass sie das Gallenpigment aus dem ihr zugeführten Material bereite und nicht etwa im Blut präformirtes nur ausscheide; die Thatsachen jedoch, auf welchen diese Ansicht basirt, so mannigfacher Art sie sind, halten einer weitgehenden Skepsis nicht Stand. Es gilt dieses in Bezug auf unsere Frage auch von den wichtigen Versuchen, die Schmulewitsch und Asp[3]) angestellt haben. Sie haben die ausgeschnittene Kaninchenleber mit defibrinirtem und ein wenig verdünnten Hundeblut ca. 3 Stunden durchströmen lassen und eine Flüssigkeit aus dem Ductus choledochus herausfliessen sehen, die in der That alle Specifica normaler Galle aufwies. Allein es wurden einmal in dieser Zeit überhaupt nur 0,5 ccm Galle abgesondert, während sonst in 3 Stunden ca. 23 gr

1) Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig. Jahrgang IX. 1874.
2) Virchow's Archiv. Bd. XCV. S. 130.
3) Arbeiten d. physiol. Instituts in Leipzig. 1873.

Digitized by Google

ausgeschieden werden und dann schliesst diese Methode die Möglichkeit nicht aus, dass die im Blut vielleicht schon präformirten Gallenbestandtheile der Leber zugeführt wurden, zumal ein Versuch mit Durchströmung reinen Rinderserums eine Flüssigkeit erzeugte, die die Eigenschaften der Galle nicht mehr hatte, denn sie enthielt Eiweiss (vergl. Heidenhain in Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. V. I. S. 231 ff.).

So darf es uns auch nicht Wunder nehmen, wenn von Zeit zu Zeit sich Stimmen erheben für die alte Theorie von der Präexistenz des Gallenfarbstoffes im Blut.

Der jüngste Vertreter dieser Hypothese ist Harley[1]), der sich über diese Streitfrage wie folgt vernehmen lässt: „Was die Art und Weise der Gallenabsonderung betrifft, so glaubte man lange und zum Theil glaubt man auch noch heute, dass die Galle im Blut präformirt sei und dass die Leber sie nur ausscheide, wie die Nieren die Bestandtheile des Harns. Andere glauben im Gegensatz hierzu, dass die Leber nicht nur das ausscheidende, sondern das die Galle bereitende Organ sei. Mir erscheint die Wahrheit in der Mitte zwischen diesen extremen Anschauungen zu liegen. In der That lässt sich unschwer nachweisen, dass die Leber gewisse Gallenbestandtheile bildet und andere wiederum nur aus dem Blut, in dem sie präformirt existiren, ausscheidet. Glykokoll- und Taurocholsäure z. B. finden sich nie in fassbarer Quantität im Blut, den Geweben oder Flüssigkeiten des gesunden Organismus mit alleiniger Ausnahme der Leber und Gallenblase und nach Exstirpation der Leber nie in dem Körper des Thieres. Biliverdin, der Gallenfarbstoff, existirt im normalen Blut und scheint nichts weiter zu sein, als eine niedrigere Oxydationsstufe des das Hämatin constituirenden, ferruginösen Albuminoids. Dass Gallenpigment im Blut präformirt existirt, unterliegt keinem Zweifel, denn sobald beim Menschen die Gallensecretion sistirt, wird nicht nur das Blutserum intensiv gelb gefärbt, sondern auch das Bauchserum, der Urin und selbst die Milch nehmen einen gelben Schein an, gerade wie bei gewöhnlicher Obstructionsgelbsucht."

Seine Beweisführung stützt sich im Wesentlichen auf pathologische Beobachtungen[2]), welche schon frühere englische Autoren zu der besonders von Buddl vertretenen Annahme eines Suppressionsicterus geführt hatten. Es wird darunter ein Icterus durch behinderte Gallenbildung verstanden im Gegensatz zu dem Obstructions-

1) Leberkrankheiten, übersetzt von Kraus u. Rothe. Leipzig 1883. S. 28.
2) a. a. O. S. 40 ff.

Digitized by Google

icterus, der durch Resorption von Galle entsteht, die am Abfluss in den Darm gehindert ist. Es sind die betreffenden pathologischen Beobachtungen aber durchaus nicht eindeutig, hingegen sind Krankheitsfälle beschrieben, welche mit der Theorie eines Suppressionsicterus absolut nicht in Einklang zu bringen sind. So führt Frerichs[1]) einen Fall von hochgradiger Fettleber an, in welchem zum Beweise der gänzlichen Störung der Secretion der Darminhalt blass, die Gallenblase leer, der Inhalt der Gallengänge nur grauer Schleim war und trotzdem die Haut kreideweiss, der Harn frei von Gallenbestandtheilen war.

Eine sichere Entscheidung der hier in Rede stehenden Frage kann nur durch die Exstirpation der Leber gegeben werden, ein Weg, der bereits von Johannes Müller[2]) betreten ist und auf dem ihm Kunde[3]) und Moleschott[4]) später gefolgt sind. Die genannten Autoren exstirpirten Fröschen die Leber und beobachteten das Verhalten derselben verschieden lange Zeit nach der Operation. J. Müller unterband durch eine gemeinsame Ligatur alle zur Leber hingehenden und abgehenden Blutgefässe sowie den Gallengang, schnitt dann die Leber heraus und vernähte die Bauchwunde. Es gelang ihm, die Frösche 4 Tage am Leben zu erhalten. Noch vor dem Tode wurde das Blut gesammelt und das Serum genauer untersucht. Hier zeigte sich nun kein merklicher Unterschied von anderem Serum, auch waren auf Zusatz von Salpetersäure die charakteristischen Farbenveränderungen von Gallenfarbstoff nicht vorhanden.

Kunde hat über Versuche an 250 Fröschen referirt, die er der Leber beraubt hat. Auch er vermochte nur 4 Tage sie am Leben zu erhalten und kam zu dem Schluss, dass in dem Blut der so behandelten Thiere keine Gallenbestandtheile sich anhäuften. Das alkoholische Blutextract der entleberten Frösche war freilich grün und der Abdampfungsrückstand wurde mit Salpetersäure roth, doch glaubt Kunde selbst nicht Gallenfarbstoff vor sich gehabt zu haben.

Moleschott hat dann 1852 diese Versuche wieder aufgenommen und an 100 Fröschen die Folgen der Leberexstirpation studirt. Er konnte die Thiere bis 21 Tage am Leben erhalten und deshalb sind seine Befunde besonders beachtenswerth, denn auch ihm gelang es weder im Blut, noch in den Muskeln, dem Magensaft, der Lymphe

1) Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig 1858. I. S. 86.

2) Handbuch d. Physiologie d. Menschen. IV. Aufl. Coblenz 1844. Bd. I. S. 131 ff.

3) De hepatis ranarum exstirpatione. Diss. inaug. Berol. 1850.

4) Archiv f. physiol. Heilkunde v. Vierordt. 1852. Bd. 11. S. 479.

Digitized by Google

oder dem Harn Gallenbestandtheile nachzuweisen. Nur der Fettkörper hatte sein normales Gelb in Orange oder Braungelb verändert, ohne dass Moleschott selbst diesem Befund eine Bedeutung beimisst. Was den Nachweis von gallenähnlichem Pigment im Blut der entleberten Frösche anbetrifft, den Kunde glaubte führen zu können, so gibt Moleschott wohl mit Recht zu bedenken, dass die Frösche doch nur 4 Tage gelebt hätten und innerhalb dieser Zeit eine Resorption von Galle aus dem Darm in das Blut durchaus wahrscheinlich sei, zumal Moleschott erst 8 Tage nach der Ausschaltung der Leber jede Spur von Galle aus der Kloake verschwinden sah.

Der Schluss, den die drei genannten Autoren aus den Experimenten mit Exstirpation der Leber ziehen, dass die Galle nur in der Leber gebildet werde, hätte nur dann eine Berechtigung, wenn es überhaupt je geglückt wäre, Anhäufungen von Gallenbestandtheilen in den Organen des Frosches bei erhaltener Leber hervorzurufen. Versuche, um dieses zu beweisen, hat Niemand von ihnen angestellt.

Aber auch in neuerer Zeit beschränken sich die Angaben über diese Frage auf ein Citat bei Heidenhain. Hiernach soll Köbner im Blut von Fröschen, denen zuvor der Ductus choledochus unterbunden war, Gallensäuren gefunden haben. Genauere Angaben fehlen jedoch. In Bezug auf den Gallenfarbstoff musste die Frage als eine vollständig offene betrachtet werden und so kam es darauf an, erst einmal festzustellen, ob sich der Icterus beim Frosch überhaupt hervorrufen lässt.

Derartige Versuche sind auf Anregung des Herrn Prof. Naunyn von Herrn Dr. Minkowski im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik ausgeführt und es ist mir gestattet, die Resultate mitzutheilen.

Zuvörderst wurde die Ligatur des Ductus choledochus bei mehreren Fröschen ausgeführt. Die Operation bietet keine Schwierigkeit; man muss sich nur hüten, den Bauchschnitt, der in der Linea alba verläuft, zu hoch nach oben zu legen, weil der Frosch dann die ganze Leber aus der Wunde herauszudrängen sucht. Die Unterbindung des Gallenganges gelingt ohne Mühe. Die Frösche sind bis 6 Wochen nach dem Eingriff beobachtet worden: zu keiner Zeit war der Urin gallenfarbstoffhaltig, noch die Haut icterisch.[1]) Ebensowenig zeigte die Untersuchung des Blutes abnorme Bestandtheile. Besonders

1) Die Froschhaut ist an sich so verschieden gefärbt, dass es schwer fallen möchte, eine Veränderung, die nicht sehr hochgradig, zu erkennen. Es wurde deshalb stets die Farbe der Innenfläche der Froschhaut, die rein weiss ist, besonders beobachtet und niemals verfärbt gefunden.

Digitized by Google

bemerkenswerth ist aber, dass die Leber auch nicht die geringsten Anzeichen von Gallenstauung aufwies. Die normale Froschleber ist von sehr verschiedener Färbung, bald heller, bald dunkler braun oder rothbraun und so variirte auch das Aussehen der Leber bei den operirten Fröschen, niemals war jedoch Gelbfärbung eingetreten.

Sodann wurde gelöstes Hämoglobin sowie Toluylendiamin injicirt. Die Frösche zeigten ebensowenig auf diese Mittel eine Reaction wie auf Arsenwasserstoffinhalationen, die gewisslich lange und intensiv genug gebraucht waren, denn mitunter starben die Frösche in der Arsenwasserstoffatmosphäre. Niemals gelang es, eine auf Icterus zu beziehende Farbenveränderung wahrzunehmen; der Fettkörper nahm ähnlich wie in den Versuchen Moleschott's zuweilen orangefarbenes Aussehen an, doch trat bei Zusatz von unreiner Salpetersäure unter dem Mikroskop nur Entfärbung ein, aber keine Gmelin'sche Reaction.

Im Mai d. J. nahm ich diese Versuche wieder auf, in der Erwartung, in dieser Zeit (Minkowski hatte nur an Winterfröschen experimentirt) bei künstlicher Ernährung und dadurch mehr angeregtem Stoffwechsel ein günstigeres Resultat zu erzielen.

Ich unterband zehn Fröschen den Gallengang und habe sie vierzehn Tage lang beobachtet, ohne je im Harn oder Blutserum die Gmelin'sche Reaction erhalten zu können.[1]) Kein Organ zeigte icterische Färbung, die Leber war zuweilen bläulich braun, aber nie gelb oder grün.

Die Exstirpation der Leber habe ich dann in einer zweiten Versuchsreihe ausgeführt: die Frösche waren nach der Operation etwas matt, erholten sich jedoch bald darauf und blieben 2—8 Tage am Leben. (Die Frösche starben früher als Moleschott's, nur ein einziger lebte 8 Tage.) Aber ebensowenig wie Joh. Müller, Kunde und Moleschott konnte ich eine Farbenveränderung der Se- und Excrete, sowie der inneren Organe beobachten, und als auch die Injectionen von Toluylendiamin und gelöstem Hämoglobin resultatlos verliefen, wurde klar, dass der Frosch zu diesen Versuchen nicht zu verwenden war.

Die Exstirpation der Leber bei Säugethieren gilt deshalb als unausführbar, weil das Abbinden der Pfortader eine so plötzliche und mächtige Stauung des Blutes in den Därmen hervorruft, dass die Thiere an einer Verblutung in die Unterleibsgefässe zu Grunde gehen.[2])

1) Froschgalle zeigt auf Zusatz von unreiner Salpetersäure den prachtvollen Farbenwechsel der Gmelin'schen Reaction. Auch die Pettenkofer'sche Probe gibt ein positives Resultat.

2) Cl. Bernard, Vorlesungen über Diabetes. Deutsch von Posner 1878.

Digitized by Google

Bock und Hoffmann[1]) haben Hunde, denen die Vena portarum ligirt war, höchstens 100 Minuten am Leben erhalten können; es ist klar, dass diese Zeit nicht ausreicht, um Beobachtungen über die Gallenabsonderung anzustellen. Ausserdem sind diese Thiere, selbst wenn sie die Pfortaderunterbindung kurze Zeit überleben, nach derselben sehr bald in einem höchst elenden Zustande so zu sagen moribund, ein Zustand, der ein Studium der meisten Stoffwechselvorgänge nicht mehr zulässt.

Oré[2]) kam deshalb auf den Gedanken, einen allmählichen Verschluss der Pfortader herbeizuführen, indem er eine lockere Fadenschlinge um die isolirte Vena portarum des Hundes herumlegte, die nach 5 Tagen entfernt wurde. Der Verschluss des Gefässes war zwar ein vollständiger, aber Schiff[3]) wies bei der Wiederholung dieser Versuche nach, dass der allmähliche Eintritt des Pfortaderverschlusses dem Venenblut die Eröffnung neuer Bahnen zur Leber ermöglichte. Er sah bei nach Oré's Methode operirten Hunden aus dem vor der thrombosirten Stelle offen gebliebenen Theil der Pfortader ungewöhnlich erweiterte Venenstämme abgehen, die das Blut aus den Därmen der Leber zuführten. Es findet daher eine dauernde Ausschaltung der Leber nach dem Oré'schen Verfahren nicht statt.

Im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik ist vor mehreren Jahren versucht worden, den Hauptstamm der Pfortader mit der Nierenvene beim Hunde zu vereinen. Die Verbindungsstelle wurde jedoch bald durch einen Thrombus verlegt, so dass der Tod des Thieres aus denselben Gründen eintrat, die die Ligatur der Vena portarum so verderblich machen. In neuester Zeit hat Stolnikow[4]) die Gefahren der Leberexstirpation dadurch zu umgehen gesucht, dass er den Blutstrom aus der Portalvene direct in die Vena cava inferior hinüberleitete. Die Resultate, die er in Bezug auf die Gallenbildung erhalten, sind in seiner ersten Publication über den Gegenstand in Aussicht gestellt, soweit mir die Literatur zugängig, aber noch immer nicht mitgetheilt. Stolnikow's Operationsverfahren soll späterhin eingehender gewürdigt werden, hier mag die Bemerkung Platz finden, dass es grosse technische Schwierigkeiten bietet.

S. 188, und Tappeiner in den Arbeiten des physiologischen Instituts in Leipzig 1872. S. 11.

1) Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874. H. E. Oliven. S. 24ff.

2) Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1864. p. 556.

3) Schweiz. Zeitschrift für Heilkunde. I. S. 1.

4) Die Stelle der Venae hepaticae im Leber- und gesammten Kreislauf. Pflüger's Archiv. Bd. 28. S. 265.

Digitized by Google

Viel günstiger als bei den Säugethieren gestalten sich für unseren Zweck die Circulationsverhältnisse in dem Darm-Lebervenensystem der Vögel. Hier ist nämlich der Weg für die Ableitung des Portalstroms bereits vorhanden. Es existirt neben dem Pfortaderkreislauf der Leber ein ähnliches Gefässsystem in der Niere, das mit ersterem in Communication steht.

Brass äussert sich hierüber wie folgt:

„Die Vögel besitzen ein den Amphibien ähnliches Circulationssystem. Es besteht bei ihnen ein Pfortadernierenkreislauf, der durch eine Vena renalis advehens das Blut der Caudalvene und der Iliacae sowie das im Becken befindliche Blut der Niere zuführt, und ein Pfortaderleberkreislauf, der im Wesentlichen das Blut aus dem Darm der Leber zuführt. Beide Systeme communiciren miteinander und ergiessen schliesslich ihr Blut in die Vena cava inferior."

Owen sagt in The anatomy of Vertebrates. Vol. II. London 1866. p. 206: „. . . . By means of this communication the blood of the viscera and the external parts of the body flows almost indifferently into the vena cava and vena portae: for the anastomosing vessels are sufficiently large to admit the ready passage of a considerable column of blood in proportion to the whole mass which circulates in the body of the birds; for instence, in the Goose the communicating veins of the pelvis are equal in size to a goose-quill, and in the Ostrich and Cassowary they are as thick as a finger."

Claude Bernard sagt a. a. O.: Die Verbindung der Pfortader mit der Nierenvene heisst man Vena Jacobsonii.

Simon[1]) (de Metz) hat an Tauben Versuche angestellt um die Frage, welches der beiden der Leber Blut zuführenden Gefässe das Material zur Gallenbildung liefere. Zuerst unterband Simon die Ductus choledochi. 1. Diese Ligatur hatte eine Grünfärbung der Leber zur Folge. Die Tauben lebten 24—36 Stunden. 2. Zugleich mit den Ductus choledochi wird die Arteria hepatica unterbunden: die Leber ist angeschoppt (le foie s'engorge) von gelblich grüner Farbe, ebenso sind die Excremente gefärbt. 3. Die Unterbindung der Arteria hepatica allein hat keine Anschoppung zur Folge, in den Ausführungsgängen findet sich Galle, die in den Därmen enthaltenen Massen zeigen völlig normales Verhalten.

4. Die Ligatur der Vena portarum und der Gallengänge führt

1) Die Originalarbeit, erschienen in dem Journal des Progrès des sciences et institutions médicales. Tome XI. 1828, stand mir nicht zu Gebot; einer Kritik Robin's (in seinem Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1864. Tome I. pag. 557) ist Obiges entnommen.

Digitized by Google

zu völliger Entfärbung der Leber, ihre Farbe ist mit blass-rosa bezeichnet (le foie n'a plus qu'une teinte d'une rose pâle). Die Eingeweide sind weisslich grau, die Kloake von grüngefärbten Excrementen angefüllt. Mehrere Tauben lebten bis 36 Stunden.

Aus diesen Resultaten schloss Simon, dass die Arteria hepatica keinen Einfluss auf die Gallenbildung besitze, dagegen die Pfortader das der Leber nothwendige Material zuführe. Ich will hier auf die Schlussfolgerungen Simon's nicht näher eingehen, deren Richtigkeit übrigens von Oré [1]), Schiff [2]), Kottmeyer [3]), Küthe [4]), Chrzonczewski [5]), Cohnheim und Litten [6]), und Schmulewitsch und Asp [7]) mit guten Gründen angezweifelt ist, sie werden später eine eingehende Besprechung finden.

Bevor ich zur Schilderung meiner eigenen Versuche übergehe, sei es gestattet, an dieser Stelle einige anatomische Vorbemerkungen zu machen, zugleich in Ergänzung des S. 46 über die Circulationsverhältnisse der Unterleibsorgane bei den Vögeln Angeführten. Das breite und starkknochige Sternum überragt bei den Tauben die ventrale Fläche der Brust und den weitaus grössten Theil des Bauchs; nur ein kleiner, zwischen oberer Beckenapertur und unterem Sternalrand übrig bleibender Theil der Bauchhöhle ist lediglich von Weichtheilen bedeckt. Deshalb gewährt ein in der Linea alba geführter Schnitt so wenig Raum zur Operation, dass man hiervon Abstand nahm und von einer parallel dem unteren Sternalrand geführten Incision mehr Vortheil erwarten durfte. Lateral war der Schnitt durch grössere Gefässstämme begrenzt, deren Verletzung verhütet werden musste wegen schwer stillbarer Hämorrhagie. Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt der Hilus hepatis völlig frei, die beiden Gallengänge (die Taube besitzt zwei gesondert in das Duodenum mündende Ductus choledochi, hingegen keine Gallenblase), sowie die Arteria hepatica und die Vena portarum verlaufen im Lig. duodeno-hepaticum und sind leicht von einander zu trennen. Die Leber liegt meist mit ihrer convexen Fläche dem Sternum zum Theil fest an, so dass bei starkem Erheben der letzteren die untere Leberfläche dem Operateur entgegensieht. Die Leber ist in einen grösseren rechten und kleineren linken Lappen geschieden, die zwischen sich die Herzspitze aufnehmen, lediglich durch das

1) a. a. O.
2) Schweiz. Zeitschrift f. Heilkunde. I.
3) Zur Function der Leber. Würzburg 1857.
4) Heinsius' Studien des physiol. Instituts zu Amsterdam. 1861.
5) Virchow's Archiv. Bd. XXXV. S. 135. 1868.
6) Virchow's Archiv. Bd. LXVII. S. 153. 1876.
7) Berichte der sächs. Gesellschaft d. wiss. math.-physical. Klasse. 1873.

Digitized by Google

äusserst zarte und durchsichtige Diaphragma von ihr getrennt. Die Vena cava inferior nimmt ihren Lauf durch das Leberparenchym hindurch, so dass Venae hepaticae nur innerhalb der Drüsensubstanz selbst existiren. Die Milzvene mündet in die Pfortader dicht vor dem Eintritt dieser in die Leber, ein Umstand, der die Anlegung der Ligatur um die Vena portarum dicht vor der Leber nothwendig macht. Vom Magen und Oesophagus ziehen zwei Gefässe gesondert in die Leber, desgleichen zum rechten Seitenrand des Organs ein kleines venöses Gefäss: die ersteren beiden deckt der Muskelmagen, so dass man denselben nach oben und links dislociren muss, um ihrer ansichtig zu werden.

Das Duodenum umgreift das ganze Pankreas und kann mit diesem beliebig hin- und herbewegt werden.

I.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die Gallengänge unterbunden. Die Tauben wurden in Chloroform oder Aethernarkose auf ein Brett gespannt, mittelst vier Fadenschlingen Flügel und Füsse so befestigt, dass der Rücken unbeweglich dem Operationstisch auflag. Man muss mit der Narkotisirung bei Vögeln (Tauben, Gänsen) sehr vorsichtig sein. Nach Entfernung der Federn, Desinfection des Operationsfeldes und der Instrumente wurde unter sorgfältiger Vermeidung der Hämorrhagien die Bauchhöhle durch einen Schnitt eröffnet, der dem unteren Rand des Sternums parallel sich ungefähr 0,5 cm von demselben entfernt hielt und fast die ganze Breite der Bauchhöhle einnahm.

Es gelingt unschwer, die Gallengänge an dem sich frei präsentirenden Hilus der Leber zu isoliren: man kann in ihnen langsam ablaufende, peristaltische Wellen beobachten, durch die grüngefärbter Inhalt fortbewegt wird. Sie werden unterbunden.

Da es für unsere Zwecke wesentlich war, den Urin von den Faeces gesondert zu erhalten, so musste der Darm oberhalb der Uretereneinmündung zugeschnürt werden. Es wurde dazu an den oben beschriebenen Schnitt noch ein medianer in der Linea alba angefügt und das Rectum abgebunden. Die sorgfältige Naht der Bauchwunde beendete die Operation.

Die Thiere vertrugen den Eingriff im Allgemeinen gut. Unter heftigen Schüttelbewegungen des Kopfes entleerten sie bald nach der Operation den Kropfinhalt, sassen aber dann munter auf der Stange und nahmen bereits am zweiten Tage Nahrung zu sich.

Der Harn wurde sorgfältig aufgefangen und, um zu entscheiden,

Digitized by Google

wie der normale Taubenharn auf unreine Salpetersäure reagirt, als Vorversuch einer Taube nur der Darm abgebunden: der Harn hatte gelb-weissliches Aussehen, auf Zusatz des genannten Reagens trat keine Farbenänderung ein.

Bei den in oben beschriebener Weise operirten Thieren ist der Harn bereits 1½ Stunden nach dem Eingriff grün und gibt mit unreiner Salpetersäure die prachtvollste Gmelin'sche Reaction.

Die Beobachtungszeit währte verschieden lang, sie wurde höchstens auf 8 Tage ausgedehnt. Meistens wurden die Thiere mittelst Anschneidens der Carotiden getödtet, um das Blutserum zu untersuchen, und hier will ich gleich bemerken, dass in allen Fällen von Unterbindung der Gallengänge das Serum sanguinis (durch Centrifugiren und Abheben mittelst Pipette gewonnen) deutliche Farbenreaction auf Zusatz des Gmelin'schen Reagens zeigte. Es gelang dieser Nachweis von Gallenpigment im Serum bereits 5 Stunden nach der Operation.

Die Bauchwunde war stets per primam geheilt. Es bestand fast universeller Icterus; das Bindegewebe, die serösen Häute, die grossen Gefässstämme, die Pericardialflüssigkeit waren gelblichgrün gefärbt, den auffallendsten Befund wies aber die Leber auf.

An der Ligaturstelle waren meistens geringe fibrinöse Ablagerungen vorhanden. Die Leber war selten vergrössert, im Ganzen vielleicht etwas gelblich gefärbt. Die Oberfläche hatte ein marmorirtes Aussehen.

In Form und Farbe verschiedene, circumscripte und scharf begrenzte Herde, mitunter etwas eingezogen, bald graugelb, bald grün tingirt, verliehen der Leber ein überaus charakteristisches Aussehen, das das Organ übrigens schon 3 Stunden post operationem und zwar dann in ganz besonderer Frische und Lebhaftigkeit der Farben darbot.

Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigte das ungefärbte Präparat an den den grünen Herden entsprechenden Stellen die Zellen stark gallig gefärbt; das Zellprotoplasma war von homogenem Aussehen, stärker lichtbrechend. Bei Behandlung mit Carminammoniak nahmen die mit Galle imbibirten Abschnitte den Farbstoff nicht mehr an. Während die an der Peripherie der Herde gelegenen Zellen einen blassroth gefärbten Kern erkennen liessen, waren im Centrum keine Kerne nachweisbar, so dass sie der Coagulationsnekrose verfallen schienen.

An Präparaten von Tauben, die längere Zeit am Leben geblieben waren (6—7 Tage), bemerkte man ausserdem um die grünen Herde herum eine Zone von Leukocyten, von der aus maschen-

Digitized by Google

förmige Züge solcher Zellen sich in die Herde hinein erstreckten. Ihre Zahl nahm nach dem Centrum zu ab, wonach es scheint, dass sie von der Peripherie hereingewandert waren.

All Dieses steht in vollem Einklang mit den Ergebnissen, die Beloussew [1]) bei seinen, auf Cohnheim's Anregung in gleicher Weise unternommenen Experimenten an Meerschweinchen und Kaninchen constatiren konnte. Auch kann ich mich seiner Deutung, dass diese Herde auf eine Stauung der Galle zurückzuführen sind, durchaus anschliessen. Ein Versuch von einem Ductus choledochus aus, eine forcirte Injection der Gallengänge mit Berlinerblau zu erzielen, führte durch Farbstoffextravasat zu ganz analogen Bildern, wie sie die Choledochusligatur erzeugt hatte.

Das Zustandekommen dieser nekrotischen Herde ist auf verschiedene Weise zu erklären; unterliegt es keinem Zweifel, dass in der Aufstauung von Galle die Ursache der circumscripten Veränderungen zu suchen ist, so kann dieselbe sowohl durch plötzlichen oder allmählichen Druck, als auch durch chemische Einwirkungen sie erzeugen. Letzteres steht in Widerspruch mit Versuchen, die Kühne [2]) angestellt.

Er fand bei mikroskopischer Betrachtung, dass die Galle die Contouren der Leberzellen völlig verschwinden lasse und der feinkörnige Inhalt nebst den Kernen dann scheinbar frei liege. Durch Auswaschen des Präparats mit Wasser überzeugte er sich dann, dass die Contouren der Zellen vollständig zu ihrer ursprünglichen Klarheit und Schärfe zurückkehrten. Selbst nach tagelangem Liegen feiner Leberschnittchen in Galle können alle Zellen derselben, wenn das Object unter Wasser betrachtet wird, noch sehr deutlich wahrgenommen werden. Indess kann diese Versuchsanordnung keinen Beweis liefern für die Einwirkung der aus den geborstenen Gallengängen in das Parenchym ergossenen Galle auf die Zellen der lebenden Leber. Wahrscheinlich kommt Beides, sowohl der Druck der ausgedehnten Gallengänge als auch der chemische Einfluss der Galle, hier in Frage.

II.

In einer zweiten Versuchsreihe kam es darauf an, die Folgen der Ausschaltung der Leber für die Gallenfarbstoffbildung zu beobachten.

Aus der anatomischen Bemerkung geht hervor, dass eine Exstirpation der Leber bei Tauben auf überaus grosse, wohl unüber-

1) Dieses Archiv. Bd. XIV.
2) Virchow's Archiv. Bd. XIV. S. 334.

Digitized by Google

windliche Schwierigkeiten stösst. Da die Vena cava ascendens, wie S. 48 angegeben, durch das Parenchym der Leber hindurchgeht und die Venae hepaticae sich nur innerhalb der Leber selbst befinden, so müsste eine Ligatur der Cava inferior der Exstirpation vorausgehen. Dieses ist aber ein Eingriff, den die Tauben höchstens eine Stunde zu überleben vermögen, wie eine gelegentliche Beobachtung lehrte. So musste man hiervon Abstand nehmen und eine andere Methode suchen, die die Leber aus dem Kreislauf auszuschalten gestattet, ohne sie aus dem Körper zu entfernen.

Die Unterbindung des Hilus hepatis allein genügt nicht, um die Leber von jeder Ernährung auszuschliessen, wie später mitzutheilende Versuche lehrten; es bedarf dazu noch der Ligatur der zum rechten und linken Leberrand ziehenden Gefässe. Diese Gefässe wurden denn auch der Reihe nach unterbunden, zuerst der gesammte Hilus mittelst Enblockgatur, dann die vom Magen und Oesophagus kommenden Venen und ein kleines, auf der rechten Seite in die Leber gehendes Gefäss; endlich wurde der Darm oberhalb der Kloake zugeschnürt und die Bauchhöhle geschlossen. Die Tauben waren nach der Operation durchgehends sehr matt, sie zitterten, blieben in jeder Stellung, die man ihnen gab, liegen, erholten sich jedoch, wenn sie warm eingehüllt wurden, bald so weit, dass sie sich frei bewegten und mitunter auf die Stange flogen.

Es folgt hier eine genaue Schilderung einiger Versuche nach den Protokollen:

Versuch 33. Am 19. Juli werden einer Taube alle Gefässe des Hilus hepatis unterbunden, desgleichen die zu dem Leberrande gehenden Venen, der Darm zugeschnürt. Die Operation währt ungefähr eine Stunde. Die Taube ist stark benommen, zittert und liegt mit halbgeschlossenen Lidern auf dem Operationstisch. In Tücher eingehüllt und in den Wärmekasten gebracht, erholt sie sich nach einer halben Stunde und nimmt Wasser zu sich. Alsbald erbricht sie den Kropfinhalt. Sie wird in das Bauer gebracht und verbleibt, auf die Stange gesetzt, in dieser Stellung. 2 Stunden post operationem wird eine geringe Menge einer schleimigen Masse aus der Kloake entleert, die keinen Farbenwechsel auf Zusatz von HNO_3 zeigt; eine eigentliche Harnentleerung erfolgt nicht. Abends 7 Uhr (10 Stunden nach der Operation) wird die Taube durch Anschneiden der Carotiden getödtet, das Blut im Becherglas aufgefangen. Die Eröffnung der Bauchhöhle zeigt die Leber enorm erweicht, die Oberfläche hat ein mattgraues Aussehen, kein einziger grüner Herd ist vorhanden. Vom Querschnitt lässt sich das Gewebe wie eine breiige Masse abstreichen, es hat die normale Consistenz völlig eingebüsst und macht den Eindruck einer Detritusmasse. Die Milz ist vergrössert und dunkelblau, die Därme aufgebläht, die Mesenterialgefässe ziemlich stark injicirt. Kein Organ zeigt auch nur eine Spur von Gelb- oder Grünfärbung; der Inhalt der

Digitized by Google

serösen Höhlen, das Pericard, das Peritoneum etc. sind völlig farblos, desgleichen sind die grossen Gefässstämme rein weiss. In der Harnblase kein Harn. Das Serum wird vom Blutkuchen abgehoben und auf Gallenpigment untersucht. Die Gmelin'sche Reaction erzielt ein negatives Resultat. Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigt, dass der frische Schnitt intensiv getrübt und undurchsichtig ist, die Contouren der Zellen sind schwer zu erkennen, das Protoplasma ist von Fetttröpfchen durchsetzt.

Versuch 35. 21. Juli Morgens wird eine grosse graue Taube in derselben Weise operirt. Alle zur Leber ziehenden Blutgefässe, sowie die Gallengänge werden abgebunden, desgleichen der Darm oberhalb der Uretereneinmündung. Darnach ist die Taube sehr matt, reagirt wenig und wird, weil sie friert, sorgsam in Tücher eingewickelt. Erbricht Erbsen. Sie erholt sich bald darauf und geht in ihrem Bauer umher. In den ersten 3 Stunden wird ein einziges Mal ein wenig schleimiges Secret aus der Kloake entleert, das keine Gmelin'sche Reaction zeigt. Eine grössere Urinentleerung erfolgt nicht. Die Taube lebt bis zum Morgen des nächsten Tages und wird dann 24 Stunden nach dem Eingriff durch Verbluten getödtet, das Blut aufgefangen.

Wiederum ist die Leber von mattgrauer Farbe, grüne oder gelbe Herde werden vergebens auf Oberfläche oder Querschnitt gesucht. Die Leber ist sehr weich, verkleinert, hängt einem Sack ähnlich im rechten Hypochondrium und zeigt bei mikroskopischer Betrachtung viel Detritus und Verfettung der Zellen. Die Eingeweide zeigen nichts Besonderes bis auf die ausgedehnten und lebhaft injicirten Därme. Die Milz ist dunkelroth und vielleicht etwas vergrössert. ~~Kein Icterus.~~ Besonders zu erwähnen ist, dass auch das Blutserum frei von Gallenfarbstoff ist.

Genau denselben Verlauf und Ausgang nahm Versuch 37 bei einer am 23. Juli operirten und nach 24 Stunden getödteten Taube. Alle Gefässe waren sorgfältig unterbunden, der Darm zugeschnürt. Auch hier wurde fast gar kein Harn entleert, die schleimigen Massen, welche 2 Stunden post operationem abgingen, waren frei von jeder Gallenpigmentbeimischung [1]). Desgleichen wies die Untersuchung des Blutes die Abwesenheit von Gallenfarbstoff nach. Die Leber war sehr erweicht, von mattgrauem Aussehen, ohne grünliche Verfärbungen; die Zellen stark verfettet. Kein Icterus.

Diese 3 Versuche liefern den Beweis, dass bei völliger Ausschaltung der Leber aus der Circulation (denn dass es sich um eine solche handelte, beweisen die anatomischen Befunde) eine Gallenfarbstoffanhäufung im Körper nicht zu Stande kommt, während nach alleiniger Unterbindung der Ductus choledochi 1½ Stunden hingereicht hatten, um den Urin icterisch zu machen und nach 5 Stunden bereits im Blutserum Gallenpigment zu erkennen war. Trotzdem bei der völlig versiegenden Harnsecretion eine Ausscheidung des

1) Bei Zusatz von Salpetersäure trat hier, wie in zwei später zu erwähnenden Fällen, ebenfalls Blaufärbung ein (Indican?).

Digitized by Google

Gallenfarbstoffes durch die Nieren ausgeschlossen war, konnte selbst 24 Stunden nach der Ausschaltung der Leber nirgends im Körper (weder im Blut, noch in den Geweben) Gallenpigment nachgewiesen werden.

Einige Experimente, die genau in derselben Versuchsanordnung angestellt waren, ergaben ähnliche Resultate. Es gelang hier aber nicht, das Blut zu untersuchen, da die Tauben entweder so schwach waren, dass beim Anschneiden der Carotiden nicht genug Blut ausfloss, um eine Untersuchung anzustellen, oder sie bereits todt vorgefunden wurden.

Es sind dieses einmal Fälle (Nr. 15, 17, 20, 21, 27), die unter genau denselben Bedingungen und in der gleichen Weise operirt wurden, wie die soeben beschriebenen; sie lebten 20, 18, 12, 12 und 8 Stunden.

Bei diesen Tauben war die Harnsecretion aufgehoben oder stark herabgesetzt (möglicherweise handelte es sich hier nur um die nachträgliche Entleerung von bereits vorher abgesondertem und in den Ureteren abgelagertem Harn). Niemals enthielt der Urin Gallenfarbstoff, dagegen trat 2 mal auf Zusatz von Salpetersäure Blaufärbung ein (Indican?). Die Leber war stets sehr erweicht, mitunter verbreitete sie einen penetranten, fauligen Geruch (es war in diesen Fällen versäumt, Jodoform einzustreuen), doch waren grüne Herde von Gallenstauung, die bei erhaltener Leberfunction wohl hätten erhalten werden müssen, weder auf der Oberfläche, noch auf dem Querschnitt vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung ergab stets denselben Befund: beginnende Verfettung der Leberzellen. In keinem Fall war in den Geweben eine Ablagerung von Gallenfarbstoff zu erkennen.

In einer weiteren Reihe von Versuchen musste man die Beobachtung machen, dass trotz scheinbar gelungener Unterbindung aller Gefässe, die zur Leber ziehen, doch geringe Mengen von Gallenfarbstoff in dem übrigens sehr spärlichen Urin auftraten und auch in der Leber Spuren von Gallenansammlung sich zeigten.

Es verlief die Operation in dieser Serie von Versuchen, die nach dem Protokoll die Nr. 13, 14, 22, 29 und 32 umfasst, ganz ohne irgend einen Zwischenfall, auch war das Verhalten der Tauben nach dem Erwachen aus der Narkose in nichts von dem früher geschilderten verschieden. Eine Taube blieb 30 Stunden, zwei blieben je 24 Stunden am Leben, die anderen kürzere Zeit, so dass sie durchschnittlich länger beobachtet werden konnten, als die vorher beschriebenen. Auch bei ihnen war die Harnsecretion bedeutend herab-

Digitized by Google

gesetzt, ohne jedoch ganz zu versiegen; es waren Harnkügelchen in den Entleerungen enthalten, deren Gehalt an Harnsäure die Murexidprobe leicht nachwies.

Die ersten Urine waren frei von gefärbten Bestandtheilen, späterhin waren grünliche Beimischungen zu erkennen, die sich als Gallenfarbstoff auswiesen, da sie die Gmelin'sche Reaction zwar schwach, aber doch mit aller Deutlichkeit gaben. Die intensiv grüne Farbe, welche nach der alleinigen Unterbindung der Ductus choledochi schon nach kurzer Zeit auftrat, war hier selbst nach 24 Stunden auch nicht annähernd erreicht. Eine Untersuchung des Blutes konnte leider auch in diesen Fällen nicht vorgenommen worden. Die Tauben starben meistens unvermuthet in der Nacht, während sie am Abend zuvor durchaus munter schienen und einen so raschen Ausgang nicht ahnen liessen. Der Umstand, dass diese Thiere, trotzdem das Operationsverfahren sich in keiner Weise von dem in der vorhergehenden Versuchsreihe angegebenen unterschied, icterischen Harn entleerten, hätte vielleicht den Gedanken nahe legen können, dass doch ausserhalb der Leber Gallenfarbstoff entstehen kann, indess lieferte in all diesen Fällen die Section den Nachweis, dass hier eine Resorption von Galle in der Leber möglich gewesen war. Es fand sich nämlich Folgendes:

Die Leber hatte die normale Consistenz nur zum grössten Theil verloren und stellte in einzelnen Lappen eine weiche, fast breiig zu nennende Masse dar; andere Theile des Organs hatten annähernd normale Consistenz bewahrt und in diesem weniger veränderten Theile des Organs zeigten sich in einem Falle auf der Oberfläche kleine, grüne Herde, in den übrigen war die Oberfläche normal gefärbt, aber auf dem Querschnitt fanden sich bald grössere, bald kleinere gallig tingirte Herde.

Es waren fast ausschliesslich die den grösseren Stämmen der Lebervene und die der Cava anliegenden oberen Theile der Leber, die bei grösserer Consistenz diese gelbgefärbten Herde enthielten. Jedenfalls war die Leber im Grossen und Ganzen erweicht und Verfettung ihrer Zellen eingetreten, und dies gestattete den Schluss, dass die Leber im Allgemeinen aus der Blutcirculation ausgeschaltet war und nur in einzelnen Abschnitten eine Ernährung stattgefunden hatte, die zu geringer Gallenfarbstoffbildung und, da der normale Ausführungsgang verschlossen war, zum Uebertritt des Pigments in den Harn geführt hatte. Ein allgemeiner Icterus bestand hierbei nicht.

Zahl und Ausdehnung der grünen Herde standen stets in einem geraden Verhältniss zu der Intensität der icterischen Färbung im Harn.

Digitized by Google

Man gewann so den Eindruck, dass, je mehr Lebersubstanz erhalten war, desto mehr Gallenfarbstoff ausgeschieden wurde, und so müssen auch diese Versuche in dem Sinne gedeutet werden, dass eben nur innerhalb der Leber die normale Gallenfarbstoffbildung vor sich geht.

Auf welchem Wege ist diese theilweise Ernährung der betreffenden Leberabschnitte zu Stande gekommen? Cohnheim und Litten[1]) und Stolnikow[2]) haben den Gedanken, dass nach Abschneiden der Blutzufuhr durch die Arteria hepatica und die Vena portarum ein rückläufiger Blutstrom von der Cava ascendens her durch die Venae hepaticae die Ernährung des Lebergewebes übernehme, in Erwägung gezogen.

Cohnheim und Litten unterbanden die Pfortader und die Leberarterie und erhielten auf dem Wege der Injection mittelst Anilinlösungen nach Chrzonczewski's Methode Färbung der Centralvenen und Centralcapillaren der Leberläppchen.

Sehr eingehend beschäftigt sich mit dieser Frage Stolnikow. Er vereinigte bei Hunden die Pfortader mit der unteren Hohlvene (übrigens eine äusserst mühsame Operation), unterband dann die Vena portarum beim Eintritt in die Leber, desgleichen die Arteria hepatica. Die Gallenblase wurde völlig entleert. Die Leber von sechs so operirten Thieren, die 24 bis 96 Stunden am Leben blieben, wies in keinem Theil die Zeichen der Nekrose auf, sie war normal gross, bluthaltig und „bot keine besonderen Veränderungen dar". Eine mikroskopische Untersuchung ist nicht angestellt worden. Dieses Ergebniss verwerthet Stolnikow für seine Hypothese, dass die Leber durch einen rückfliessenden Blutstrom von der Cava ernährt wurde, und führt zum Beweise an, dass er bei Injectionen von anilinhaltigen 0,5 proc. Chlornatriumlösungen nach Abbinden des Leberhilus und unmittelbar daran geschlossene Section des Thieres die Leber deutlich gefärbt erhalten habe. Seine Bilder stimmten völlig überein mit den von Frerichs in seinem pathologisch-anatomischen Atlas zur Klinik der Leberkrankheiten wiedergegebenen, die er bei Injectionen von den Lebervenen aus gewonnen hatte.

An der Thatsache, dass das Pigment aus der Cava in die Lebervenen und von hier in die feineren Aeste eingedrungen sei, kann nach den Cohnheim-Litten'schen Injectionsversuchen füglich kein Zweifel bestehen; es ist ja auch die Möglichkeit durchaus

1) Archiv für patholog. Anatomie. Bd. LXVII. S. 153.
2) Pflüger's Archiv. Bd. 28.

Digitized by Google

vorhanden, dass das Blut auf diesem Wege selbst in die kleinen Ramificationen des Gefässgebietes eindringe, wenn die gewöhnliche Blutzufuhr abgeschnitten ist. Dass aber auf diesem Wege, d. h. bei unterbundener Pfortader ein zur Ernährung ausreichender Blutstrom durch die Leber gehe, ist schwer glaublich.

In unseren Fällen fand nach Unterbindung der Vena portarum und der übrigen zuführenden Gefässe jedenfalls eine solche rückläufige Ernährung der Leber nicht statt; die Leber war entweder total oder wenigstens zum grössten Theil nekrotisch. Auch geht das Fehlen eines rückläufigen Blutstromes bei den Vögeln daraus hervor, dass beim Anschneiden der Leber nach Unterbindung der zuführenden Gefässe gar keine Blutung erfolgt. Nur wenn ganz grosse Lebervenenstämme eröffnet werden, findet zuweilen eine Blutung aus denselben statt; oft aber findet man auch die grossen Lebervenenstämme ganz blutleer.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass der Leber neben dem Zufluss durch die Pfortader und Arteria hepatica auch auf dem Wege kleinerer Anastomosen Blut zugeführt wird. Diese erhalten bei Verlegung der Hauptbahnen alsdann eine erhöhte Bedeutung für die Circulation des Blutes in der Leber. Sind solche collateralen Gefässe beim Menschen in den Gastricae breves und der offenbleibenden Umbilicalvene gegeben, so sind dieselben bei den Thieren noch mehr ausgebildet und Bock und Hoffmann[1]) gaben hierfür einen schönen Beweis.

Auch diese Autoren versuchten eine Ausschaltung der Leber beim Hunde (zum Zweck von Zuckerbestimmungen im Blut); sie banden den Hilus hepatis ab und führten in die Cava ascendens einen Obturator ein. Derselbe bestand aus einer silbernen Röhre, über deren offenem Ende eine thierische Membran aufgebunden war. Oberhalb der Nierenveneneinmündung wurde er in die Cava gebracht und bis zum Foramen quadrilaterum hinaufgeführt. Dann wurde die Membran aufgebläht und so ein völliger Abschluss der Hohlvene erzielt. Die Lage des Obturators wurde nach dem Tode des Thieres jedesmal controlirt. Trotzdem sahen die Experimentatoren die Leber enorm hyperämisch werden, sie erhielt nämlich trotz aller Abbindungen noch Blut von den Zwerchfellsvenen.

Stolnikow hat dies gar nicht berücksichtigt. Für die Leber der Tauben kommen die Zwerchfellsvenen nicht in Betracht, weil bei den Vögeln ein eigentliches Zwerchfell nicht existirt und in der

1) a. a. O.

Digitized by Google

membranösen Scheidewand zwischen Bauch- und Brusthöhle keine Gefässe verlaufen, auch zeigte uns in jedem einzelnen Fall die Leichenuntersuchung, dass ausser den Lebervenen alle zur Leber führenden Gefässe unterbunden waren.

Wie oben erwähnt, befanden sich die Partien der Leber, welche in einzelnen unserer Versuche trotz Unterbindung sämmtlicher zuführender Gefässe ihre normale Consistenz bewahrt hatten, um die Cava und die grossen Lebervenenstämme herum. Diese Theile waren, wie schon gesagt, stets leicht daran kenntlich, dass, wie nach einfacher Unterbindung der Ductus choledochi in der ganzen Leber, so hier in diesen erhaltenen Theilen der Leber jene grünen Herde mit Gallenstauung und Zellennekrose vorkamen. Diese eigenthümliche Gruppirung musste den Gedanken nahe legen, dass möglicherweise die Vasa vasorum der Lebervenen wie der Cava das Ernährungsmaterial geliefert hatten. Die Ernährung der Gewebe findet ja nicht durch die grossen Gefässstämme, sondern durch die feinsten Aeste und Capillaren statt, und dass die grösseren Gefässe bedeutendere Vasa vasorum führen und diese somit eher selbständig als ernährende Gefässe auftreten können wie die grossen Venenstämme, leuchtet ein.

So steht der Annahme nichts entgegen, dass bei den zuletzt mitgetheilten Versuchen Nr. 13 u. s. w. die Vasa vasorum der Cava und der Lebervene ausreichten, um ein circumscriptes Gebiet der Leber zu ernähren, während in den Fällen mit totaler Nekrose der Leber diese Gefässe nicht mächtig genug waren, um compensirend einzutreten.

Um die Bedeutung der zum linken Leberrand ziehenden Gefässe (die vom Magen und Oesophagus das Blut führen) für die Leber zu erkennen, wurden in Versuch Nr. 11 nur der Hilus hepatis und der Darm zugeschnürt. Die Taube wurde am 23. Juni Morgens operirt, ist darnach stark benommen, erhält sich jedoch nach den oben beschriebenen Manipulationen und lässt schon nach der ersten Stunde Harn, der eine leicht grünliche Beimischung enthält und die Gmelin'sche Reaction gibt. Die weiteren Excretionen sind stärker grün gefärbt, schliesslich nimmt die Gallenfarbstoffbeimischung einen hohen Grad an. Die Taube lebt noch am 26. Morgens und wird in der üblichen Weise getödtet. Die Gewebe sind allgemein leicht icterisch gefärbt, die Leber enthält jene grünen Herde, die bei alleiniger Unterbindung der Gallengänge regelmässig auftreten, freilich nicht in gleicher Zahl und gleichem Umfang. Die mikroskopische Untersuchung lässt keine Verfettung oder Zerfall des Gewebes wahrnehmen. Das Blutserum enthält Gallenfarbstoff.

Genau dasselbe Resultat hatte ein zweiter, Tags darauf ange-

Digitized by Google

stellter Versuch. Die Taube lebte 48 Stunden und es zeigt sowohl der Harn Gallenpigmentbeimischung, wie die Leber jene nekrotischen Herde.

Wenn schon die Blutzufuhr durch diese Gefässe hinreichte, um die Ernährung der Leber zu unterhalten, so war anzunehmen, dass ein Freilassen der Arteria hepatica bei Abschneiden jeden venösen Zuflusses gewisslich genügte, um das Organ zu ernähren.

Die Versuche Nr. 24 und 31 betreffen Tauben, die nach Unterbindung der Venen, die zur Leber gehen, und der Ductus choledochi je 24 Stunden beobachtet wurden, grünen, wie die Untersuchung bewies, gallenfarbstoffhaltigen Harn ausschieden und bei der Section die Leber von grünen, nekrotischen Herden durchsetzt und im Serum sanguinis Gallenpigment finden liessen. Die Arteria hepatica war allein für die Sonde durchgängig. Beachtenswerth erscheint auch, dass diese Tauben 6—7 mal in einer Stunde Harn liessen, der in den späteren Stunden vollständig dunkelgrün aussah.

Dieser Befund steht zwar in directem Widerspruch zu den Ergebnissen der Simon'schen Versuche (s. o.) und es ist deshalb ganz besonders zu bedauern, dass seine Arbeit im Original nicht zugängig war — er erhält aber eine wesentliche Stütze in pathologischen Beobachtungen und in einer Reihe von Experimenten, die die Ermittlung der Bedeutung des Leberarterienbluts für die Gallenabsonderung zum Zweck hatten.

Die pathologischen Fälle beziehen sich auf congenitale Anomalien in der Gefässversorgung der Leber; hier war die Pfortader obliterirt und trotzdem die Leberfunction ungestört. Gintrac[1]) konnte aus der Literatur 34 Fälle zusammenstellen, in denen die Vena portarum undurchgängig war, sie beweisen aber deshalb nichts, weil durch die offengebliebene Umbilicalvene das Blut aus den Eingeweiden der Leber zugeführt wurde. Auch die Oré'schen Versuche, die eine allmähliche Verlegung des Pfortaderlumens beabsichtigten, sind aus ähnlichen Gründen, wie Schiff nachwies (s. o.), für diese Frage nicht entscheidend. Dagegen fallen Chrzonczewski's[2]) Experimente mittelst Selbstinjection von indigschwefelsaurem Natron und Schmulewitsch und Asp's[3]) Versuche, die einzelnen Lebergebiete von der Ernährung durch die Pfortader auszuschliessen, schon mehr ins Gewicht. Diese Autoren nehmen auf Grund ihrer Beobachtungen an, dass die

1) Journal de médecine de Bordeaux. 1856. Journal de l'anatomie et de la physiol. I. 1864.

2) Virchow's Archiv. XXXV. S. 135. 1866.

3) a. a. O.

Digitized by Google

Arterie allein im Stande sei, die Gallensecretion zu unterhalten, wenn sich auch die Grösse der Secretion nicht auf der normalen Höhe halte.

In demselben Sinne sind gewisslich die Resultate der Versuche 24 und 31 zu verwerthen.

In gleicher Weise, wie in den zuletzt beschriebenen Versuchen, verhielten sich Tauben, bei denen der Hauptstamm der Pfortader offen blieb, während die übrigen, zur Leber gehenden Gefässe sowie die Gallengänge unterbunden waren. Die Tauben (Nr. 6, 10 und 35) lebten drei bis vier Tage, entleerten galligen Harn, im Blutserum war Gallenfarbstoff. Die Leber durchsetzt von grünen Herden. Somit kann nur bestätigt werden, was Schmulewitsch und Asp aus ihren Experimenten folgerten, dass nämlich das Blut der Pfortader allein, d. h. ohne arteriellen Blutzufluss ebenfalls im Stande sei, die Gallensecretion zu unterhalten.

Das wichtigste Resultat, das alle diese Versuche ergeben, ist dies, dass es nach Ausschaltung der Leber zu keiner Ansammlung von Gallenfarbstoff in den Geweben oder Secreten des thierischen Organismus kommt, dass also schlechterdings in der Leber selbst die Bildungsstätte dieses Pigments zu suchen sei.

Für die Entscheidung der Frage, ob es einen Icterus gäbe, der ohne Zuthun der Leber zu Stande kommt, zeigen unsere Versuche den Weg an. Gelingt es nach Ausschaltung der Leber bei einem Thier durch Arsenwasserstoffinhalationen oder dergleichen Gelbsucht zu erzeugen, so kann an dem Vorkommen eines Icterus, der durch Gallenfarbstoffbildung ausserhalb der Leber entsteht, d. h. an dem Vorkommen eines echten hämatogenen Icterus, füglich kein Zweifel sein. Derartige Versuche sind bereits im Laboratorium der hiesigen medicinischen Klinik in Angriff genommen.

Ueber die Veränderungen, welche der Stoffwechsel der Vögel durch die Ausschaltung der Leber erleidet, hat mittlerweile Dr. Minkowski bereits in einer vorläufigen Mittheilung (Medicin. Centralblatt. 1885. Nr. 2) berichtet.

Zum Schluss meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Naunyn für das lebhafte Interesse, das er meinen Versuchen entgegengebracht, meinen wärmsten Dank auszusprechen. Für die liebenswürdige Unterstützung, die Herr Dr. Minkowski mir jeder Zeit bereitwilligst gewährt hat, in gleicher Weise zu danken, ist mir ebenfalls angenehme Pflicht.

Digitized by Google

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Beiträge zur Kenntniss der Hutpilze in chemischer und toxikologischer Beziehung.

I. Boletus luridus. [1])

Von

Prof. **R. Boehm.**

Boletus luridus (Schäffer[2])), Basidiomycetes; Polyporei, (Löcherpilze), gehört zu den in ganz Europa häufig vorkommenden Hutpilzen. Er ist leicht zu erkennen an der intensiv düsterrothen Färbung seiner Röhrenmündungen und des dicken, oft kugeligen Strunkes sowie an der heller oder dunkler lederbraunen Farbe des polsterförmigen, etwas filzigen Hutes, erreicht oft beträchtliche Grösse und findet sich sowohl in Laub- als Nadelhölzern von Anfang August an bei wärmerer Witterung bis in den November hinein.

---

1) Einen Theil der Resultate nachstehender Arbeiten habe ich bereits vorläufig in den Sitzungsberichten der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg. Juni 1883. Nr. 2 mitgetheilt.

2) Lüerssen, Handbuch der systematischen Botanik. I. Band. Kryptogamen. Leipzig 1879, gibt folgende Beschreibung:

Polyporei. 10. Boletus.

II. Röhren lebbaft gefärbt, meist gelb, im Alter oft grünlich, zuweilen an der Mündung roth: Euchroi. Fr.

A. Stiel knollig oder bauchig aufgetrieben, im Alter oft schlanker.

1. Mündungen der Poren roth, daher die Röhrenschicht oberflächlich roth gefärbt. Röhrenschicht gegen den Stiel gerundet; frei.

a) Hut filzig, bei feuchtem Wetter etwas schmierig, oliven- bis umbrabraun, convex, 6—20 cm und mehr breit. Stiel bis 12 cm hoch, bis 8 cm dick, mennigroth, roth genetzt oder punctirt, Fleisch gelblich, im Bruche blau. Im Sommer und Herbste in Wäldern; giftig. Boletus luridus, Schäff. (Hexen-, Schuster-, Donner- oder Judenpilz).

Boletus rubeolarius. Bulliard. B. mutabilis. Schultes.

Digitized by Google

Die Erscheinung, dass das auf dem frischen Bruche gelbe Fleisch des Hutes und Strunkes, sowie die grünlich gelben, nur an der Mündung rothen Röhren an der Luft sich sofort lebhaft indigblau färben, hat Boletus luridus zwar mit mehreren anderen Hutpilzen gemein, sie ist aber bei ihm durch die Intensität und Raschheit des Farbenwechsels besonders auffallend.

Ueber die Frage, ob Boletus luridus giftig sei oder nicht, finden sich in der Literatur abweichende Angaben. Lenz[1]), welcher zuerst den von früheren und späteren Autoren als Varietät des Boletus luridus betrachteten Boletus Satanas, (B. sanguineus. Krombholz) als besondere Art aufstellte, ist der Ansicht, dass Alles das, was frühere Autoren, wie Paulet, Trattinick und Roques, von giftigen Wirkungen des Boletus luridus angeben, sich auf den Satanspilz beziehe, den man früher nicht vom Hexenpilze unterschied. Bei späteren Schriftstellern, welche beide Pilze von einander unterscheiden, finde sich nicht ein Beispiel, wo sein Genuss böse Folgen gehabt haben sollte. Krombholz, welcher ihn mit Lenz als eigene Art betrachtet, gibt an, dass der Pilz in Wien unter dem Namen Schuster, in Prag als Kowář (Schmied) zu Markte gebracht werde. Krombholz[2]) bezeichnet ihn als verdächtig und meint, dass er schon wegen seiner leicht möglichen Verwechselung mit dem Satanspilze nicht auf dem Markte geduldet werden sollte. Lenz citirt ausserdem eine Angabe des Professor Marquardt in Olmütz aus dem Jahre 1856, wonach die Sorte mit genetztem Stamme auch in Brünn und Olmütz zahlreich zu Markte kommt und auch die von Einzelnen als gesonderte Varietät (Boletus erythropus) bezeichnete Sorte mit ungenetztem Stamme genossen wird. Lenz fährt fort: „Ich selber kenne in jener Gegend vornehme Familien, welche ihn zu essen pflegen, habe ihn auch hier zu Lande ohne allen Nachtheil gebraten in voller Portion verzehrt. — Aber dennoch rathe ich, ihn von Küche und Mund fern zu halten, weil er leicht mit dem Satanspilz verwechselt werden kann. — Hirten hiesiger Gegend behaupten vom Hexenpilz, dass er von Schafen und Kühen gierig, oft in Massen, aber immer ohne Schaden gefressen wird."

Husemann[3]) nennt Boletus luridus den eigentlichen Giftpilz dieser Gattung, wobei er allerdings Boletus Satanas nicht als eigene

1) Die Schwämme. 6. Auflage, bearb. von Dr. O. Wünsche. Gotha 1879.

2) Naturgetreue Abbildungen und Beschreibungen der essbaren, schädlichen und verdächtigen Schwämme. Prag 1831. V. Heft. S. 17.

3) Boudier-Husemann, Die Pilze in ökonomischer, chemischer und toxikologischer Hinsicht. Berlin 1867.

Digitized by Google

Art, sondern nur als Varietät von B. luridus gelten lässt, und hält es in keiner Weise für erwiesen, dass alle hierher gehörigen Vergiftungen durch Boletus Satanas allein veranlasst seien. Indessen finden sich doch auch bei Husemann, der die einschlägige Literatur genau berücksichtigt, keine Vergiftungsfälle mitgetheilt, welche mit voller Sicherheit auf Boletus luridus zu beziehen wären.

In Italien habe ich selbst B. luridus im Albanergebirge in der Nähe Roms in zahlreichen, schönen Exemplaren angetroffen. Auf dem Markte in Rom, wo viele andere Pilze in grossen Mengen verkauft wurden, habe ich ihn nicht gefunden, und die Gebirgsbewohner, welchen ich diesen Pilz vorzeigte, bezeichneten ihn als ungeniessbar.

In hiesiger Gegend (Hessen) wird der Pilz nicht gegessen. Selbstgesammelte Exemplare fand ich aber fast regelmässig von kleinen Nagern (Eichkätzchen und Hasen) angefressen.

Auch in hiesiger Gegend kommt sowohl die Varietät mit genetztem, als auch die mit ungenetztem Stamme (B. erythropus), letztere häufiger vor.

Dass der Pilz auf keinen Fall stark giftig sein kann, davon habe ich mich mehrmals durch orientirende Vorversuche überzeugt, wobei ich mehrere ganz frische Exemplare sowohl der genetzten als auch der ungenetzten Varietät Hunden per os beibrachte. Die Thiere frassen die Pilze mit etwas Milch angerührt gierig auf und keiner derselben zeigte auch nur eine Spur von Vergiftungserscheinungen.

Um nun aber zu einem sicheren Urtheile über die Eigenschaften und Bestandtheile dieses Pilzes zu gelangen, habe ich die genauere chemische Untersuchung desselben vorgenommen und theile nachstehend die Ergebnisse derselben mit.

Ueber frühere, mit Boletus luridus angestellte chemische Untersuchungen habe ich nur in Husemann's Pflanzenstoffen. II. Auflage einige Notizen gefunden. Hier wird mitgetheilt, dass Almén (Upsala Läk. Forhandl. 2. 274) aus Boletus luridus durch Fällung mit phosphormolybdänsaurem Natrium ein vermeintliches, sicher von Muscarin verschiedenes Alkaloid erhalten habe, das sich in Chloroform löste und in langen feinen Nadeln krystallisirte. Näheres über diesen Körper wird nicht angegeben.

Weiter theilen Husemann und Hilger mit, dass Pipson in Boletus luridus und Boletus cyanescens einen Anilinfarbstoff nachgewiesen zu haben glaube, der indessen nach Cuigier (Gaz. chemic. 7. 4) eine Säure ist, die mit Ammoniak azurblau, mit Jod grünlichbraun gefärbt wird. Dass nicht, wie es weiter heisst, die Polypor-

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

säure Stahlschmidt's die Ursache dieser Färbung sein kann, werde ich unten durch eigene Untersuchungen darthun.

Meine eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf 4 Jahre und mussten naturgemäss, da frisches Material nur während einer kurzen Zeit des Jahres zu haben ist, häufige Unterbrechungen erfahren. Im Jahre 1881 habe ich 1 Kilo, 1882 3,8 Kilo, 1883 10 Kilo trockener, 1884 noch je 8 Kilo und 25 Kilo frischer Pilze verarbeitet, die von verschiedenen Standorten entnommen, zum Theil selbst gesammelt, zum Theil von kundigen Sammlern geliefert waren.

Der Gang der Untersuchung war folgender:

Die Pilze wurden entweder im getrocknetem oder in frischem Zustande verarbeitet.

Im ersteren Falle wurde das frische Material zerschnitten, bei Ofenwärme möglichst rasch getrocknet und hierauf in der Pulvermühle gepulvert.

Im letzteren Falle liess ich die frischen Pilze in der Fleischhackmaschine zerkleinern und sofort in einem grossen Ballon mit 90° Spiritus übergiessen, in dem Verhältnisse, dass auf 1 Gewichtstheil der Pilze 1½ Gewichtstheile Spiritus kamen. Da Vorversuche gezeigt hatten, dass die Pilze sehr reich an Fett und harzartigen Körpern sind, so wurde das trockene Pilzpulver zuerst in einem grossen Mohr'schen Aetherextractionsapparat mit Aether erschöpft, was bei der Zweckmässigkeit dieses Apparates mit geringem Aetheraufwand möglich war.

Sobald der Aether aus dem Extractionsgefässe nahezu ungefärbt abtropfte, wurde das durch Destillation von zurückgehaltenem Aether befreite, trockene Pilzpulver in mehreren grösseren Deplacirungsgefässen mit 90° Weingeist extrahirt, bis derselbe nahezu farblos abfloss.

Von den vereinigten alkoholischen Tincturen wurde durch Destillation der Weingeist abgezogen, der Destillationsrückstand hierauf eventuell nach Zusatz kleiner Mengen Wasser in grossen Porcellanschalen noch so lange eingedampft, bis sich das reichlich vorhandene Harz von der wässrigen Flüssigkeit in Klumpen absetzte, und schliesslich von dem Harz abfiltrirt. Die Filtrate schieden, in einer Schale während einer Nacht in den Keller gestellt, in der Regel grosse Mengen von Mannitkrystallen ab, von welchen die Mutterlauge am nächsten Morgen bequem abgegossen werden konnte.

Die so erhaltenen, dunkelrothbraunen Flüssigkeiten reinigte ich zunächst durch Ausfällen mit Bleiessig. Die sehr voluminösen, gut ausgewaschenen Bleiniederschläge wurden aufbewahrt, die gesam-

Digitized by Google

melten Filtrate durch Schwefelwasserstoff von Blei befreit, zum dünnen Syrup eingedampft und, wie weiter unten angegeben, auf Alkaloide verarbeitet.

Soweit es nothwendig erscheint, werden nähere Angaben über die Methode der Darstellung bei den einzelnen Stoffen mitgetheilt werden.

1. Die Bestandtheile des ätherischen Extractes.

Das im Mohr'schen Extractionsapparate erhaltene ätherische Extract stellte nach dem Abdestilliren des Aethers einen dunkelpurpurrothen Syrup dar, welcher nach längerem Stehen in der Kälte zu einem Brei von Krystallen erstarrte. Es gelang, die Krystalle zum grössten Theil durch Filtriren von der syrupös-fettigen Mutterlauge zu trennen, aus welcher nach längerem Stehen wiederholt neue Krystallmengen erzielt wurden.

Die auf dem Filter gesammelte Krystallmasse wusch ich mit kaltem Weingeist von 95%, bis sie nur noch wenig gefärbt erschien, und übergoss sie sodann auf einem Heisswassertrichter mit kochendem absolutem Alkohol. Die abfliessende alkoholische Lösung erstarrte beim Erkalten zu einem schneeweissen Brei mikroskopischer Krystalle, welche aus dünnen sechsseitigen Täfelchen von schönem Seidenglanze bestanden und sich dadurch charakteristisch von Cholestearinkrystallen unterschieden, dass 2 Ecken der rhombischen Tafel abgeschnitten erschienen. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus kochendem Weingeist wurde dieser Körper zuletzt rein in der Menge von 15,0 g aus 8 Kilo Pilzpulver erhalten. In den Mutterlaugen mag noch etwa die Hälfte dieser Menge zurückgeblieben sein.

Die reine Substanz zeigte folgende Eigenschaften:

Sie löst sich schwierig in kaltem, leicht in kochendem absolutem Alkohol, ziemlich leicht in Aether (um so langsamer, je reiner sie ist, rascher bei Verunreinigung mit Fett), in Chloroform, Essigäther, Eisessig und Petroleumäther, wenig in Benzol, gar nicht in Wasser. Auf dem Platinblech verbrennt sie unter Ausstossung empyrheumatischer Dämpfe ohne Rückstand.

Die elementaranalytische Untersuchung dieses, sowie der übrigen im Verlaufe meiner Arbeiten isolirten Körper verdanke ich Herrn Dr. Richard Külz, welcher die Analysen mit der Erlaubniss meines verehrten Collegen E. Külz im Marburger physiologischen Institute ausführte.

Es ergab sich zunächst, dass die Substanz noch geringe Mengen

Digitized by Google

von Fett enthielt, welche durch wiederholtes Umkrystallisiren aus heissem Eisessig nahezu vollständig beseitigt werden konnten.

Der Schmelzpunkt der so gereinigten Krystalle lag bei 144—145°.

Die Analyse der im Vacuum getrockneten Substanz ergab:

	1.	2.
C	83,40	83,59 Proc.
H	11,28	11,17 „

Sowohl nach ihren äusseren Eigenschaften als auch dem Schmelzpunkte und den Ergebnissen der Analyse nach steht also die fragliche Substanz dem Cholesterin sehr nahe. Der Schmelzpunkt des letzteren liegt nach Gobley und Hesse (cit. bei Beilstein) bei 145—146°.

Die Formel des Cholesterins $C_{26}H_{44}O$ verlangt:

	berechnet	erhalten (im Mittel)
C	83,87	83,49
H	11,82	11,22

Abweichend vom Cholesterin ist die Krystallform; auch im reinsten Zustande wurde der Körper stets in Form der oben beschriebenen 6-seitigen Täfelchen, niemals in Form der bekannten Rhomben des Cholesterins erhalten.

Auch in ihren Reactionen stimmte die Substanz nicht ganz mit dem Cholesterin überein.

Wurde eine Auflösung derselben in Chloroform mit concentrirter Schwefelsäure im Reagensglase gemischt, so färbte sich nur die Säureschicht dunkelbraunroth, das Chloroform blieb beinahe farblos, während es sich beim Chloesterin blutroth färbt. Mit Salpetersäure auf einem Porcellandeckel eingedampft und mit Ammon befeuchtet, nahm der Rückstand eine etwas schmutzig orangegelbe Farbe an, während auch hier beim Cholesterin Rothfärbung eintritt.

Man kann sonach die Substanz offenbar nicht als identisch mit dem Cholesterin ansehen, wenn sie demselben auch sehr nahe stehen muss.

Bei dem mangelnden pharmakologischen Interesse habe ich diesen Gegenstand nicht weiter verfolgt, möchte aber darauf hinweisen, dass nach meinen anderweitigen Untersuchungen auch andere Pilze ähnliche cholesterinartige Körper in reichlicher Menge enthalten, welche eine genauere Untersuchung von chemischer Seite verdienen.

Sowohl das frische ätherische Extract als auch die Mutterlaugen des cholesterinartigen Körpers haben einen eigenthümlich angenehmen Geruch.

Zur Isolirung etwa vorhandener ätherischer Oele wurde daher

Digitized by Google

die Mutterlauge mit Wasserdämpfen der Destillation unterworfen. Es destillirte eine milchig getrübte, stark sauer reagirende Flüssigkeit über, aus welcher durch Ausschütteln mit Aether ca. 1,0 g eines in der Kälte krystallinisch erstarrenden, beinahe farblosen Oeles erhalten wurde, welches einen sehr intensiven, lange haftenden, etwas an Honig erinnernden Geruch besass. Zu einer genaueren Untersuchung war die erhaltene Menge nicht ausreichend.

Der Rest des ätherischen Extractes besteht aus verseifbaren Fetten und einem braunen Weichharze.

2. Die Bestandtheile des alkoholischen Extractes.

Wie die ätherischen, so zeigen auch die alkoholischen Auszüge der getrockneten Pilze eine intensiv purpurrothe Farbe.

Beim Abdestilliren des Weingeistes von den gesammelten Tincturen nimmt das Destillat gegen das Ende der Operation immer eine bläuliche oder gelbliche Farbe und deutlich saure Reaction an. Bei der Fällung der in der oben angegebenen Weise von Harz und einem grossen Theil des Mannits befreiten Rückstände des alkoholischen Auszuges mit Bleissig entsteht ein sehr voluminöser, anfangs etwas schmutzig brauner, später schön lebhaft orangerother Niederschlag. Da ich diese Bleiniederschläge weiter verarbeiten wollte, so nahm ich die Fällung gewöhnlich in zwei Fractionen vor, wovon die zweite die Bleiverbindungen in reinerem Zustande lieferte. Die Bleiniederschläge habe ich auf dem Filter oder bei der Verarbeitung grösserer Quantitäten in der Filterpresse gesammelt und gut mit Wasser ausgewaschen, hierauf bei gelinder Wärme getrocknet, gepulvert und das olivengrüne Pulver zunächst so lange mit heissem Weingeist von 95 ° extrahirt, als dieser sich dabei gelb färbte. Es geht so eine reichliche Menge von Harz in Lösung, welches bei der Bleifällung mitgerissen wird. Zusatz von Wasser zu den weingeistigen Waschflüssigkeiten der Bleiniederschläge bewirkt eine starke milchige Trübung.

Aus den so gereinigten Bleiniederschlägen lässt sich nun in sehr einfacher Weise eine interessante Substanz isoliren, für welche ich den Namen Luridussäure vorschlagen möchte.

Man bringt behufs ihrer Darstellung die möglichst trocknen und feingepulverten Bleiverbindungen in einen geräumigen Kolben und befeuchtet sie darin mit so viel verdünnter Schwefelsäure, dass ein dicker, zähflüssiger Teig entsteht. Hierauf schüttelt man wiederholt mit grösseren Mengen absoluten Aethers aus.

Digitized by Google

Aus den dunkelpurpurrothen ätherischen Lösungen krystallisiren beim freiwilligen Verdunsten zu Büscheln und Sphäroiden vereinigte prachtvoll bordeauxrothe Nadeln und Prismen in reichlicher Menge aus. Man reinigt dieselben durch wiederholtes Umkrystallisiren aus destillirtem Wasser, worin sie um so langsamer sich lösen, je reiner sie sind. Zuletzt erhält man durch Verdunsten der wässrigen Lösung im Vacuum über Schwefelsäure eine nur wenig hygroskopische, bordeauxrothe Krystallmasse, die sich an der Luft auch nach jahrelangem Stehen nicht verändert.

Die Farbe der Krystalle der Luridussäure erinnert sofort an die Färbung der Porenöffnungen und des Stieles des frischen Boletus luridus, und es unterliegt keinem Zweifel, dass diese Säure dem natürlich in diesem Pilze vorkommenden Farbstoffe entspricht.

Dieser Körper fesselte um so mehr mein Interesse, als er auch unter bestimmten Bedingungen genau dieselben Farbenveränderungen erkennen lässt, welche das frische Fleisch des Pilzes bei Luftzutritt erfährt.

Die wässrige Lösung der Luridussäure ist auch in stärkster Concentration nie eigentlich roth, sondern tief gelbroth, in stärkerer Verdünnung strohgelb.

Versetzt man im Reagensglase eine kleine Menge der sehr verdünnten wässrigen Lösung vorsichtig mit einem Tropfen Natriumcarbonatlösung, so entsteht nach einiger Zeit zuerst eine prachtvoll smaragdgrüne Färbung, die allmählich in reines tiefes Indigblau übergeht. Neutralisirt man jetzt vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure, so wird die Lösung purpurroth. Lässt man sie, ohne zu neutralisiren, ruhig an der Luft stehen, so verwandelt sich die tiefblaue Farbe allmählich in schmutzig Grünbraun.

Aehnliche, wenn auch bei Weitem nicht so prachtvolle Farbenscalen erhält man durch Zusatz von Ammoniumcarbonat. Kaustische Alkalien zersetzen den Farbstoff sehr rasch. Mit Jodtinctur versetzt, färbt sich die wässrige Lösung schön dunkelblau. Auf Zusatz von concentrirter Salpetersäure erfolgt eine lebhafte Reaction und die Flüssigkeit nimmt eine tief rein kirschrothe Farbe an, welche erst nach längerem Stehen an der Luft verschwindet.

Dem chemischen Verhalten nach ist der Farbstoff eine schwache Säure; verdünnte wässrige Lösungen röthen intensiv blaues Lackmuspapier. Bleiacetat, neutrales wie basisches, fällen die Säure in Gestalt eines feucht schön orangerothen, trocken olivengrünen amorphen Pulvers, das in Wasser, Spiritus, Chloroform und Aether unlöslich ist, während sich die freie krystallisirte Luridussäure in fast allen

Digitized by Google

Lösungsmitteln leicht und stets mit gelber Farbe auflöst. Die Lösung schmeckt widerlich adstringirend. Die Säure hat einen eigenthümlichen, unangenehmen Geruch; ihre Lösungen färben die Epidermis lange dauernd gelb; erst nach einigen Tagen verschwindet die Tinction, welche Wasser und Seife nicht wegnehmen.

Kupferacetat erzeugt einen schmutzig braunen Niederschlag, aus welchem ich die Säure nicht mehr rein zu erhalten vermochte. Auch die Darstellung anderer Verbindungen ist mir bisher noch nicht gelungen. Baryt, Kalkhydrat und kohlensaure Alkalien wirken in kurzer Zeit, auch schon bei gewöhnlicher Temperatur zersetzend.

Die Luridussäure scheint auch schon bei gewöhnlicher Temperatur etwas flüchtig zu sein. Bei der Aufbewahrung über Schwefelsäure nimmt letztere schon nach kurzer Zeit eine intensiv gelbe Farbe an.

Auf die Flüchtigkeit in der Wärme deutete zunächst schon die beim Abdestilliren der alkoholischen Auszüge auftretende Gelb- und Blaufärbung des Destillates hin.

Bei stärkerem Erhitzen beginnt die Luridussäure bei 155° zu schmelzen, ist aber erst bei 170° ganz flüssig und färbt sich dann dunkler, indem gleichzeitig weisse Krystalle sublimiren und der stechend brenzliche Geruch der Bernsteinsäure auftritt. Die sublimirten Krystalle lösen sich in Wasser mit stark saurer Reaction und geben ein krystallinisches Bleisalz, welches sich dem bernsteinsauren Blei ähnlich verhält und über dessen Analyse ich in Bälde nach Beschaffung einer grösseren Menge das Erforderliche nachtragen zu können hoffe.

Vorläufig kann man wenigstens mit der grössten Wahrscheinlichkeit in der sublimirenden Säure Bernsteinsäure vermuthen.

Auch beim Erhitzen auf 200° findet noch nicht totale Zersetzung der Luridussäure statt. Die Kohle gibt an Alkohol noch reichliche Mengen unzersetzter Säure ab.

Die Elementaranalyse der im Vacuum getrockneten Säure ergab:

	1.	2.
C	48,26 Proc.	48,80 Proc.
H	4,77 „	4,21 „

Stickstoff ist nicht vorhanden.

Auf die Aufstellung einer Formel glaube ich vorläufig noch verzichten zu müssen, bis die noch im Gange befindlichen Untersuchungen mit einer grösseren Menge des Körpers abgeschlossen sind.

Da sich die wässrige, stark verdünnte Lösung der Luridussäure mit Eisenchloridlösung schön purpurviolett färbt, so haben wir es

Digitized by Google

wahrscheinlich mit einem den Phenolen nahestehenden Körper der aromatischen Reihe zu thun. Jedenfalls ist nach Vorstehendem nicht daran zu denken, dass der Farbstoff des Boletus luridus etwas mit der Polyporsäure Stahlschmidt's zu thun hat. Auch die früher von Schönbein (Verhandl. der naturforsch. Gesellschaft zu Basel. 1857. I. S. 351) ausgesprochene Vermuthung, dass der die Blaufärbung des B. luridus an der Luft bedingende Körper ein dem Quajakharz ähnliches Harz (Pilzharz) sei, erledigt sich nach obigen Angaben. Was die Farbenveränderung betrifft, so ist sie wohl ohne Zweifel auf Oxydationsvorgänge zurückzuführen.

Pharmakologisch scheint Luridussäure nach meinen bisherigen, allerdings nur mit kleinen Mengen angestellten Versuchen kein hervorragendes Interesse zu bieten. Das Befinden von Hunden wurde durch subcutane Einspritzung von 0,05—0,2 nicht alterirt. Ich hoffe, auch über diesen Punkt in Bälde ausführlicher berichten zu können.

Die, wie oben angegeben, weiter verarbeiteten Filtrate der Bleiniederschläge gaben mit Ausnahme von Platinchlorid und Goldchlorid mit allen Alkaloidreagentien voluminöse Fällungen.

Um zu sehen, ob sie einen giftigen Bestandtheil enthielten, wurde zunächst ein Thierversuch angestellt, dessen Protokoll anbei folgt.

Am 8. December 1881 erhält eine Katze 3 ccm des zum dünnen Syrup eingedampften, mit Bleiessig gereinigten alkoholischen Extractes von Boletus luridus subcutan injicirt.

Wenige Minuten nach der Injection erst feste, dann in kurzen Intervallen noch 4 dünnflüssige Kothentleerungen. Hierauf profuser Speichelfluss und mühsame Respiration mit starkem Schleimrasseln. Im Laufe der folgenden Stunde besteht entschiedene Dyspnoe und erfolgen noch mehrere dünne Darmentleerungen. Motilität nicht gestört. Salivation und Dyspnoe schwinden im Verlaufe der zweiten Stunde, während später noch mehrmals Durchfälle auftraten. Die Pupillen waren nicht verengert.

Die vorstehende Beobachtung entsprach einer, wenn auch schwachen, so doch unverkennbaren Muscarinwirkung. Es wurde daher die Isolirung von Basen aus dem gereinigten alkoholischen Extracte versucht. Zahlreiche Versuche liessen hierzu das folgende Verfahren als das zweckmässigste erscheinen.

Will man zuverlässig reine und farblose Präparate erzielen, so ist es unerlässlich, das bereits durch Bleiessig gereinigte, zum dünnen Syrup eingedampfte, weingeistige Extract noch energisch mit guter Thierkohle zu schütteln. Während vor dieser Operation das Extract mit Kaliummercurijodid in der Regel eine schmutzig graue, käsige Fällung gibt, erzeugt dieses Fällungsmittel nach gehörigem Schütteln des Extractes mit Thierkohle und Abfiltriren von derselben einen

Digitized by Google

goldgelben, oft unmittelbar krystallinischen Niederschlag. Die Ausbeute an Basen wird dadurch wenig beeinträchtigt, wenn man nicht zuviel Thierkohle verwendet und letztere 4—5 mal mit kleinen Wassermengen auswäscht.

Zur Fällung der Basen diente eine höchst concentrirte Lösung von Kaliummercurijodid mit Ueberschuss von Mercurijodid, in welcher Verdünnen mit Wasser sofortige Abscheidung von rothem Mercurijodid erzeugt. Bei der Anwendung dieses concentrirten Reagens fallen die Basen zum grössten Theil sofort als Mercurijodiddoppelverbindungen.

Zusatz von Säuren, wie Schwefelsäure oder Salzsäure, zu der zu fällenden Flüssigkeit halte ich nicht für zweckmässig. Säuert man nach der Ausfällung mit Kaliummercurijodid die Filtrate mit Schwefelsäure oder Salzsäure stark an und setzt von Neuem Fällungsmittel hinzu, so entsteht zunächst eine starke milchige Trübung und nach längerem Stehen scheiden sich auf dem Boden und an den Wänden der Gefässe braune, harzartig zähe Massen ab, welche wohl noch kleine Mengen Basen enthalten, aber zum grössten Theile aus stickstoffhaltigen Zersetzungsproducten bestehen, deren Fällung man durch Vermeidung von Säurezusatz umgehen kann.

Ich habe gefunden, dass es zweckmässig ist, die auszufällenden Flüssigkeiten in kleineren Portionen von ca. 150 ccm in Bechergläser zu vertheilen. Nach einigem Absetzen giesst man sofort die Flüssigkeit von dem schweren Niedeschlag ab und sammelt letzteren auf einem Filter. Bei längerem Stehen lösen sich stets wieder erhebliche Mengen des Niederschlages auf und dasselbe scheint der Fall zu sein, wenn man grosse Volumnia auf einmal in Arbeit nimmt.

Die abfiltrirten und abgegossenen Flüssigkeiten versetzt man noch mit etwas Kaliummercurijodid und lässt einige Tage stehen. Zuweilen scheiden sich dann noch erhebliche Mengen krystallinischen Niederschlages ab.

Auch das Auswaschen der auf dem Filter gesammelten Niederschläge halte ich nicht für zweckmässig, weil sich auch hierbei wieder beträchtliche Mengen auflösen. Ich zog es vor, die Niederschläge zwischen Fliesspapier gut abzupressen.

Bei Isolirung der Basen aus den Mercurijodidverbindungen verfuhr ich anfangs nach der ursprünglich von Schmiedeberg[1]) angegebenen Methode, indem ich den in Wasser vertheilten Nieder-

1) Das Muscarin etc. Leipzig 1869.

Digitized by Google

schlag mit feuchtem Barythydrat vermischt durch Schwefelwasserstoff zersetzte, dann mit schwefelsaurem Silber Schwefelwasserstoff und Jod entfernte, überschüssiges Silber durch Barythydrat ausfällte und dann das genau mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirte Filtrat nach Trennung von schwefelsaurem Baryt zum Syrup eindampfte.

Bei der Verarbeitung grosser Mengen ist indessen dieses Verfahren wegen der erforderlichen grossen Volumina von Silbersulfatlösung unzweckmässig und zu zeitraubend. Ich zersetzte daher später den Mercurijodidniederschlag einfach mit frischgefälltem feuchten Silberoxyd im Ueberschuss. Man verreibt denselben damit in kleinen Portionen so lange, bis das Gemisch gleichmässig grau gefärbt erscheint, filtrirt und wäscht so lange mit Wasser nach, bis das Filtrat nur noch ganz schwach alkalisch reagirt. Durch die genau mit verdünnter Salzsäure neutralisirten Filtrate, die meistens etwas Silber und Quecksilber enthalten, leitet man einen raschen Strom von Schwefelwasserstoff und dampft sodann die von den Schwefelmetallen abfiltrirten Flüssigkeiten bei mässiger Wärme zum dünnen Syrup ein, der unter dem Exsiccator alsbald zu einer farblosen, strahlig krystallinischen Masse erstarrt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus absolutem Weingeist beseitigt man kleine Mengen anorganischer Verunreinigungen und erhält so zuletzt die Chlorhydrate der Basen im völlig reinen Zustande.

Der erste mit ca. 1 Kilo trockener Pilze angestellte Versuch, wobei ich mich noch des von Schmiedeberg angegebenen Verfahrens der Isolirung mittelst Baryt, Schwefelwasserstoff und schwefelsauren Silbers bediente, lieferte 1,0 g einer leicht zerfliesslichen Krystallmasse, welche aus regulären, wohlausgebildeten Prismen bestand und die Sulfate der Basen darstellte.

Ein zweiter Versuch mit 3,89 Kilo der trockenen Pilze ergab (Isolirung der Basen durch Silberoxyd) 3,2 g krystallisirte Basenhydrochlorate. Bei dem dritten Versuch mit 10 kg trockenen Pilzpulvers erhielt ich ca. 10 g Basenhydrochlorate, und zuletzt wurden in einem vierten Versuch aus 3,5 kg ganz frischer Pilze 0,4 g Basenhydrochlorate erzielt. Die Ausbeute an Basen ist also bei Verarbeitung trockener Pilze in allen Versuchen übereinstimmend und beträgt ca. 0,1 Proc. des Gewichtes der trockenen Pilze.

Die Ausbeute aus frischen Pilzen beziffert sich nach obigem Versuche auf 0,01 Proc. Da die frischen Pilze ca 90 Proc. Wasser enthalten, so stimmt die aus ihnen gewonnene Basenmenge befriedigend genau mit der Ausbeute aus trockenen Pilzen überein.

Dem äusseren Aussehen nach hatten nun die isolirten Basen

Digitized by Google

die grösste Aehnlichkeit mit dem Muscarin. Sie waren äusserst zerfliesslich, verkohlten auf dem Platinblech unter Entwicklung von Trimethylamingeruch, welcher auch auf Zusatz von Aetzkali zu der syrupösen Base sofort auftrat.

In wässriger Lösung erzeugte Goldchlorid nur bei sehr starker Concentration einen goldgelben Niederschlag. Platinchlorid fällte die wässrige Lösung nicht, wohl aber die alkoholische.

Die Untersuchung der Basen auf ihre Wirksamkeit hat nun in den 4 aufeinanderfolgenden Jahrgängen eine sehr auffallende Verschiedenheit gezeigt. Unzweifelhaft giftig waren die Präparate aus dem Jahre 1881, weniger die von 1882, fast gar nicht mehr die von 1883 und 1884.

Ich berichte zunächst über die mit den zuerst im Jahre 1881 dargestellten Basen angestellten Versuche.

Kleine Dosen von einigen Milligrammen ergaben auch hier bei Fröschen und Katzen ein negatives Resultat und es konnte bereits hieraus geschlossen werden, dass ich nicht reines Muscarin vor mir hatte.

Ueber die nach Anwendung grösserer Gaben auftretenden Erscheinungen berichten nachstehende Protokolle.

1. Eine kräftige Katze erhält 0,1 g des krystallisirten schwefelsauren Salzes in 1 ccm Wasser aufgelöst subcutan.

Nach 5 Minuten häufiges Lecken und Schlingen und unter starkem Drängen eine Darmentleerung.

10 Minuten später starke Salivation, Athmungen etwas erschwert; schnurrende Rasselgeräusche.

Weitere 10 Minuten später Entleerung von hellem Schleim per anum. Salivation dauert fort.

1/4 Stunde später abermals Abgang flüssig-schleimiger Massen per anum. Pupillen nicht verengert. Motilität und Sensorium erscheinen unverändert. Noch wiederholt starke Tenesmen. Salivation besteht noch 1 Stunde nach der Injection, kurz darauf völlige Erholung.

2. Rana esculenta. Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung 42 Herzschläge in der Minute.

5 h 50 m. Injection von 0,05 g des Sulfates subcutan. Darauf Herzschläge in 1 Minute: 44, 45, 43, 41, 40, 39, 38, 38, 37, 36.

6 h 5 m. Vorhöfe sehr stark ausgedehnt, contrahiren sich kaum mehr.

6 h 17 m. 33 Herzschläge in 1 Minute.

7 h 10 m. Ein Tropfen 1 proc. Atropinsulfatlösung auf das Herz geträufelt; sofort steigt die Frequenz auf 49 Schläge in der Minute. Die Vorhöfe contrahiren sich wieder sehr kräftig.

3. Rana esculenta. Vor der Vergiftung 40 Herzschläge in 1 Minute.

6 h 35 m. Injection von 0,1 des Sulfates.

6 h 36—39 m. Die Zahl der Herzschläge sinkt auf 33 in 1 Minute. Die Vorhofscontractionen werden immer unvollständiger.

Digitized by Google

6 h 41 m. Voller diastolischer Herzstillstand.
6 h 50 m. Stillstand andauernd.
7 h — m. Stillstand persistirt. Mechanische Reizung der Herzspitze bewirkt eine kräftige Herzcontraction.
7 h 4 m. 1 Tropfen 1 proc. Atropinsulfatlösung. ½ Minute später regelmässige Ventrikelcontractionen; die Vorhöfe ruhen noch und schlagen erst wieder im Verlauf der folgenden Minute. 32 Herzschläge in 1 Minute.

Diese Versuche stellten das Vorhandensein einer muscarinartig wirkenden Substanz ausser Zweifel.

Der ein Jahr lang aufbewahrte Rest der 1881 isolirten Base zeigte nach Ablauf dieser Zeit keine Abnahme seiner Wirksamkeit.

Als ich 1882 mit frischem Material die Versuche wieder aufnahm und zur Probe zunächst eine kleine Menge das Kaliummercurijodidniederschlages mit Silberoxyd zersetzte und ca. 1 Decigramm der salzsauren Verbindung der Base einem gefensterten Frosch injicirte, trat auch hier alsbald voller diastolischer Stillstand ein.

Die Gesammtmenge der in diesem Jahre isolirten Basen betrug 3,2 g farblosen, schön krystallisirten Hydrochlorates.

Damit wurden folgende Versuche angestellt:

1. Eine kräftige Katze erhält 0,06 g subcutan 11 h. 37 m.
11 h 43 m. Salivation.
11 h 50 m. Leichte Dyspnoe, sehr starke Salivation.
11 h 55 m. Keine weitere Wirkung; das Thier erhält noch 0,12 g des Hydrochlorates.
12 h 5 m. Sehr starke Salivation und Thränenfluss, aber auch jetzt keine anderweitigen Symptome.
12 h 50 m. Salivation hat bis jetzt angedauert. Keine weitere Wirkung.

2. Ein mittelgrosser Hund erhält
12 h 15 m. 0,12 g Hydrochlorat subcutan.
12 h 20 m. Lecken.
12 h 25 m. Etwas Dyspnoe.
12 h 26 m. Thränenfluss. Gähnen. Starkes Zittern. Dyspnoe. Ructus.
12 h 50 m. Keine weitere Wirkung.

3. Kräftige Katze; erhält 10 h. 45 m. 0,11 g des Hydrochlorates.
10 h 47 m. Salivation.
10 h 53 m. Profuse Salivation. Zittern. Dyspnoe.
10 h 54 m. Dyspnoe hat zugenommen.
10 h 56 m. Würgen.
11 h — m. Trachealrasseln; immer noch Dyspnoe.
11 h 35 m. Dyspnoe nimmt ab. Salivation besteht noch, keine Darmentleerung während des ganzen Versuches. Keine weitere Wirkung mehr.

Zeigten die vorstehenden Versuche an Warmblütern schon eine erheblich schwächere Wirkung als die des vorjährigen Präparates, so ergab sich das Gleiche auch bei einer Anzahl von Froschver-

Digitized by Google

suchen, welche ich ihres negativen Ergebnisses halber nicht in extenso mittheile. Eine geringe, durch Atropin zu beseitigende Verlangsamung und etwas stärker ausgebildete Diastole waren das Einzige, was auf eine rudimentäre Muscarinwirkung hindeuten konnte.

Da ich nun aber mehrere Gramme einer wohl charakterisirten Base besass, so war die Annahme nicht mehr möglich, dass diese die allein wirksame Substanz des Pilzes sei. Es drängte alles zu der Vermuthung, dass auch hier, wie im Fliegenschwamme, ein stärker giftiges neben einem wenig oder gar nicht giftigen Alkaloid vorhanden ist, um so mehr, als die vorliegende Base auch mit dem Amanitin oder Cholin die grösste Aehnlichkeit zeigte.

Ich versuchte nun zunächst durch Darstellung des Platindoppelsalzes ein möglichst reines Präparat zu gewinnen, das der Elementaranalyse unterworfen werden konnte.

Es gelang dies leicht durch Ausfällung der weingeistigen Lösung des Hydrochlorates mit alkoholischer Lösung von Platinchlorid, Auswaschen des Platinniederschlages mit absolutem Weingeist und Auskrystallisiren des in Wasser wieder aufgelösten Niederschlages unter der Luftpumpe. Nach einigen Tagen schiessen prachtvolle grosse, wohlausgebildete Krystalle an, welche Herr Professor Klein in Göttingen krystallographisch bestimmen zu lassen die Güte hatte.

Es ergab sich:

Krystallsystem: Monoklin.

Axenverhältniss $a : b : c = 1{,}148321 : 1 : 0{,}690147$

$\beta = 85^0\ 22'\ 41''$

Auftretende Formen:

$\infty P \infty (010)\ \infty P \infty (100)$

$\infty P \overline{2} (210), + P (\overline{111})$

$- P (111)$

Habitus der Krystalle: Tafelartig nach $\infty P \dot{\infty}$.

Lage der Ebene der optischen Axen: Senkrecht zum klinodiagonalen Hauptschnitt.

Lage der Mittellinie für gelbes Licht: 14^0 geneigt zur Axe im stumpfen Winkel β.

Charakter der Doppelbrechung über demselben negativ.

Winkel der optischen Axen sehr klein.

Zur Elementaranalyse wurde die Substanz bei 110^0 getrocknet; sie enthält kein Krystallwasser.

1. 0,2340 g gaben:

0,1013 H_2O = 4,81 Proc. H

0,1696 CO_2 = 19,76 „ C

0,0755 Pt = 32,27 „ Pt

Digitized by Google

2. 0,2794 g gaben:

0,1166 H_2O = 4,64 Proc. H
0,2024 CO_2 = 19,76 „ C
0,0890 Pt = 31,86 „ Pt

Vergleichen wir diese Zahlen mit der procentischen Zusammensetzung des Cholinplatinchlorides $(C_5H_{14}NOCl)_2 + Pt_2Cl_4$, so erhalten wir:

	I.	II.	berechnet für $(C_5H_{14}NOCl)_2 + Pt_2Cl_4$
C	19,76	19,76	19,38
H	4,81	4,60	4,52
Pt	32,27	31,86	31,98

Nach diesen Ergebnissen der Analyse konnte es keinem Zweifel mehr unterliegen, dass die Hauptmenge der aus Boletus luridus isolirten Basen aus Cholin (Bilineurin) bestand. Zur weiteren Bestätigung dieser Thatsache dient es, dass ich durch Oxydation der reinen Platinverbindung mit concentrirter Salpetersäure nach der von Schmiedeberg und Harnack[1]) angegebenen Methode eine giftige Base von den Wirkungen des synthetischen Muscarins erhielt.

Die Analyse des Platinsalzes derselben ergab in 0,3250:

0,1146 H_2O = 3,92 Proc. H
0,2110 CO_2 = 17,71 „ C
0,0938 Pt = 28,86 „ Pt

Die Formel des synthetischen Muscarins

$(C_5H_{14}NO_2Cl) + PtCl_4 + 2H_2O$

	verlangt	erhalten
C	17,46	16,71
H	4,65	3,92
Pt	28,82	28,86

Die weitere Untersuchung hatte nun folgende Fragen zu entscheiden.

1. Sind die früher schon von Gaehtgens ermittelten giftigen Wirkungen grösserer Dosen von Cholin ausreichend, die bei der Vergiftung mit Boletus luridus oder mit dem ursprünglichen Basengemisch auftretenden Wirkungen zu erklären?

2. Gelingt es, aus dem Basengemisch vielleicht eine giftiger wirkende Substanz von den grösseren Mengen des Cholins zu trennen?

Behufs Lösung der ersteren Frage habe ich mit Cholinen verschiedener Abstammung eingehendere Untersuchungen angestellt, über

1) Dieses Archiv. Bd. VI. S. 101.

Digitized by Google

welche ich in einer gesonderten kleinen Abhandlung im Anschluss an vorstehende Mittheilungen folgen lasse.

Das Resultat derselben glaube ich hier schon dahin zusammenfassen zu können, dass die im Vorstehenden angegebenen giftigen Wirkungen von Präparaten aus Boletus luridus nicht allein als Cholinwirkungen aufzufassen sind.

Für den Versuch, die giftigere Base von dem Cholin zu trennen, waren die Chancen von vorneherein sehr ungünstig, da Muscarin jedenfalls nach den Ergebnissen der Vergiftungsversuche nur in minimalen Mengen vorhanden sein konnte.

Die Bemühungen, eine Trennung nach der von Harnack[1]) angegebenen Methode mit Hülfe der Golddoppelsalze auszuführen, waren denn auch ganz erfolglos.

Nur bei Verarbeitung sehr grosser Pilzmengen war es einigermaassen wahrscheinlich, dass die Isolirung der giftigeren Base gelingen könnte. Zu diesem Zwecke habe ich den Versuch nochmals mit 10 kg trockener Pilze wiederholt. Die mit der erhaltenen Base angestellten Thierversuche ergaben diesmal weder bei Fröschen, noch bei Katzen giftige Wirkungen, die bei der Anwendung grösserer Gaben über 0,1 bei Fröschen, resp. 0,3 bei Katzen nicht schon als Cholinwirkungen ihre Erklärung gefunden hätten.

Die ca. 10 g betragende Ausbeute von Basenhydrochlorat wurde nun in absolutem Weingeist gelöst und mit alkoholischem Platinchlorid ausgefällt.

Es zeigte sich, dass die weingeistigen Filtrate der Platinniederschläge entschieden kleine Mengen einer muscarinartig wirkenden Base enthielten. Das Platindoppelsalz des natürlichen Muscarins scheint in 95° Weingeist nicht ganz unlöslich zu sein.

Die gesammelten Filtrate wurden durch Einleiten von Schwefelwasserstoff auf dem Dampfbade von Platin befreit und hierauf zum Syrup eingedampft, überschüssige Salzsäure durch Silberoxyd entfernt und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisirt.

Auf diesem Wege erhielt ich endlich wenige Milligramme einer Base, welche bei Fröschen diastolischen Herzstillstand hervorrief. Zu Versuchen an Säugethieren sowie zur näheren chemischen Untersuchung waren die kleinen Quantitäten nicht ausreichend.

Schmiedeberg und Harnack haben für das synthetische Muscarin schon die Beobachtung mitgetheilt, dass es bei der Zer-

1) Dieses Archiv. Bd. IV.

Digitized by Google

setzung seines Platindoppelsalzes durch Schwefelwasserstoff in der Wärme zum Theil zu Cholin reducirt wird. Dasselbe scheint mir namentlich auf Grund anderer, bei Agaricus pantherinus gemachter Erfahrungen noch mehr bei dem natürlichen Muscarin der Fall zu sein und ich vermuthe daher, dass der von mir eingeschlagene Weg der Trennung kein zweckmässiger war, dass vielleicht doch etwas grössere Mengen von Muscarin vorhanden waren, die aber bei der Zersetzung des Platinsalzes durch Schwefelwasserstoff wahrscheinlich zum grossen Theil reducirt worden sind. Leider konnte ich aber bisher kein anderes Verfahren der Trennung ausfindig machen.

Es war nun noch an die Möglichkeit zu denken, dass vielleicht doch aus den nicht getrockneten, frischen Pilzen grössere Mengen der giftigeren Base zu erhalten wären.

Ich verarbeitete daher in diesem Herbste 3,5 kg ganz frischer Pilze möglichst rasch und bei möglichster Vermeidung höherer Temperaturen und erhielt 0,4 g Basen, welche, einer Katze im Verlaufe einer Stunde in Dosen von 0,08, dann 0,32 beigebracht, ausser ganz geringem Speichelfluss, der sich auf die Wirkung des Cholins zurückführen lässt, keine Spur einer giftigen Wirkung hervorriefen.

Damit glaubte ich die Untersuchungen über Boletus luridus abschliessen zu können. Sie gestatten uns den sicheren Schluss, dass dieser Pilz jedenfalls zu den sehr wenig giftigen Arten zählt.

Trotzdem kann das Vorkommen kleiner Mengen einer muscarinartigen Base, höchst wahrscheinlich von Muscarin, neben viel Cholin in demselben als erwiesen gelten und es sprechen meine Resultate dafür, dass dieser Gehalt an Gift nach den Jahrgängen variabel ist.

Man wird daher mit Krombholz Boletus immerhin als „verdächtig“ und seinen Genuss als unzulässig bezeichnen dürfen.

Dass auch im Fliegenschwamm der Muscaringehalt sehr erheblichen Schwankungen unterliegt, ist durch die Arbeiten von Schmiedeberg und Harnack ausser Frage gestellt.

Während bei der ersten Darstellung des Muscarins aus in Russland gesammelten Pilzen Schmiedeberg offenbar beinahe reines Muscarin erhielt, fand bei der zweiten Darstellung Harnack bereits ein Gemisch von Cholin und höchstens 50 Proc. Muscarin. Aus hiesiger Gegend stammende Fliegenschwämme scheinen nach Untersuchungen des Herrn Apotheker Jung in Kirchhain noch mehr Cholin und noch weniger Muscarin zu enthalten.

Digitized by Google

II. Amanita pantherina.[1])

Von den unbestritten giftigen Hutpilzen sind es namentlich zwei, auf welche sich in erster Linie unser Augenmerk richten muss, wenn es sich darum handelt, die Frage auf experimenteller Grundlage zu erledigen, ob das Muscarin in mehreren oder vielleicht in allen giftigen Hutpilzen das toxische Princip bildet: Amanita bulbosa (Agaricus palloïdes) und Amanita pantherina.

Von dem ersteren — Amanita bulbosa — liegen in der toxikologischen Literatur ziemlich zahlreiche, zum Theil wenigstens genauer beobachtete Vergiftungsgeschichten, sowie auch Thierversuche vor, deren Symptomatologie, wie schon Schmiedeberg und Koppe hervorheben, eine unverkennbare Aehnlichkeit, wo nicht Uebereinstimmung mit den Erscheinungen der Muscarinvergiftung darbietet. Leider habe ich diesen Pilz in hiesiger Gegend nicht in ausreichender Menge vorgefunden, um seine chemische Untersuchung vornehmen zu können.

Amanita pantherina steht dem Fliegenschwamm schon in botanischer Hinsicht sehr nahe. Die Aehnlichkeit oder Identität seiner giftigen Wirkung mit der des Fliegenschwammes hat schon Krombholz auf Grund allerdings sehr spärlicher und oberflächlicher Thierversuche hervorgehoben.

Dieser Pilz stand mir nun in genügender Menge zu Gebote und ich versuchte es daher, seinen giftigen Bestandtheil zu isoliren.

Der Pantherschwamm[2]) unterscheidet sich vom Fliegenschwamm eigentlich nur durch die verschiedene Färbung des Hutes, welche beim Fliegenschwamm roth, beim Pantherschwamm bräunlich ist. Ich habe ihn stets in zahlreichen Exemplaren vereinigt,

1) Agaricus pantherinus. DC. (Pantherschwamm.)

Krombholz (l. c. Heft 4. S. 24. Atlas-Tafel XXIX. Bild 10—13) beschreibt A. pantherina als: Pantherfleckiger Fliegenschwamm, Blätterschwamm, Pantherschwamm. Fleckigt brauner Fliegenschwamm. Wilder Fliegenschwamm. Krötenschwamm.

Synonyme: Agaricus umbrinus; Otto. Amanita umbrina; Persoon. Ag. ruderatus; Batsch. Ag. maculatus; Schäffer. Ag. verrucosus; Wildenow. Ag. pustulatus; Scopol. Ag. muscarius fuscus; Linnée.

2) Die Beschreibung des Pilzes bei Luerssen (Botanik I. S. 371) lautet; Hut 7—12 cm breit, ausgebreitet convex, bräunlich, oft ins Grünliche oder Bläuliche spielend, am Rande gestreift. Lamellen nach hinten verschmälert. Stiel 7—12 cm hoch, später hohl, mit einer trennbaren, ockergelben Wulstscheide am Grunde, der Ring schief und unregelmässig. Von August bis October in Laubwäldern. Giftig.

Digitized by Google

aber niemals in unmittelbarer Gesellschaft des Fliegenschwammes angetroffen. Von den Arten, welche mit Pantherschwamm mehr oder weniger leicht verwechselt werden könnten, kommt Amanita rubescens (der graue Fliegenschwamm, dessen Fleisch sich auf dem Bruche röthlich färbt) hier nur vereinzelt, Amanita cinerea (aschgrauer Fliegenschwamm) und Amanita excelsa (hoher Fliegenschwamm) hier so gut wie gar nicht vor. Ueber die chemische Zusammensetzung des Pilzes habe ich in der Literatur nichts vorgefunden.

In toxikologischer Hinsicht ist die Mittheilung von Biagio Ramella[1]) von Interesse, welche sich auf die Vergiftung von 6 Personen durch den Genuss des botanisch bestimmten Pantherschwammes bezieht. Der Fall hat sich im September 1843 zu Bra in Italien zugetragen.

Bei der chemischen Untersuchung des Pantherschwammes, von welchem mir in zwei Jahrgängen 5 resp. 10 kg lufttrockenen Pulvers zu Gebote standen, wurde im Wesentlichen derselbe Weg eingeschlagen, welchen ich bei Boletus luridus ausführlicher beschrieben habe.

Das ätherische Extract, welches zum grössten Theile aus verseifbaren Fetten besteht, ausserdem aber grössere Mengen einer in grossen Nadeln krystallisirenden, offenbar gleichfalls dem Cholesterin nahestehenden Substanz enthält, habe ich bisher einer genaueren Analyse noch nicht unterzogen. Aus den Niederschlägen, welche bei der Ausfällung der in Wasser aufgenommenen, theilweise von Mannit befreiten Rückstände der spirituösen Auszüge mit Bleiessig erhalten wurden, habe ich in ähnlicher Weise wie bei Boletus luridus einen Körper erhalten, welcher in gelbbraunen Krusten krystallisirt (die Farbe der Krystalle ist derjenigen der Hutoberfläche des frischen Pilzes sehr ähnlich), sich in Wasser und Alkohol leicht, in Aether und Chloroform nur langsam auflöst und in seinen Lösungen sehr stark sauer reagirt.

Geruch und Geschmack dieses Körpers, welchen ich vorläufig als Pantherinussäure bezeichne, sind dem Geruche und Geschmacke der Luridussäure sehr ähnlich.

Wie diese, so ist auch die Pantherinussäure bei höherer Temperatur flüchtig. Bei stärkerem Erhitzen sublimiren auch hier aus weissen, brenzlich-stechend riechenden Dämpfen weisse Krystalle, welche höchst wahrscheinlich nichts Anderes als Bernsteinsäure sind.

1) Annal. de Thérap. med. et chir. Juni 1844. Referat in Canstatt's Jahresb. 1844. Bd. V. S. 243.

Digitized by Google

Die verdünnte wässrige Lösung der freien Säure färbt sich auf Zusatz von Ferrichlorid dunkelgrün. Bleiessig und Bleizuckerlösung bewirken gelbliche, theilweise krystallinische Niederschläge, Silbernitrat einen spärlichen, weissen Niederschlag. Auf Zusatz von Ammon färbt sich die wässrige Lösung schwach roth.

Beim vorsichtigen Neutralisiren der wässrigen sherryfarbigen Lösung mit Natronhydrat tritt keine auffallende Farbenveränderung ein. Diese neutralisirte Lösung (Natronsalz) gibt mit Ferrichlorid einen käsigen schwarzen Niederschlag, welcher beim Verdünnen schmutzig schwarzgrün erscheint. Bleizuckerlösung erzeugt eine gelblich-weisse amorphe Fällung, essigsaures Kupfer eine dunkelsmaragdgrüne Färbung, aber keinen Niederschlag. Silbernitrat bewirkt eine sehr voluminöse weisse Fällung, die in wenigen Minuten durch Reduction schwarz wird.

Eine eingehendere Untersuchung der Substanz habe ich bisher noch nicht ausführen können. Auffallend und nicht ohne Interesse erscheint die Aehnlichkeit derselben mit der Luridussäure, und es liegt die Annahme sehr nahe, dass wir es in beiden mit Repräsentanten einer, vielleicht in vielen Pilzen verbreiteten Gruppe von eigenthümlichen Farbstoffen zu thun haben.

Durch Fällung mit Kaliummercurijodid und Zersetzen des Niederschlages mittelst frischgefällten Silberoxyds wurden aus 10 kg trockener Pilze ca. 13,0 g farblose, krystallinische, sehr zerfliessliche Basenhydrochlorate erhalten.

Auch hier musste zunächst durch Thierversuche die Frage erledigt werden, ob ein stärker giftig wirkendes Alkaloid in dem Basengemisch enthalten war.

Mit kleineren Mengen an Fröschen angestellte Versuche ergaben nur die Wirkungen entsprechender Cholindosen ohne deutlich wahrnehmbare Einwirkung auf die Herzthätigkeit.

Anders gestaltete sich die Sache bei Vergiftungen an Katzen und Kaninchen.

1. Eine etwas schwächliche Katze (das Thier hatte 8 Tage vorher geboren) erhält um 10 h. 0,1 g des Basengemisches.

10 h 3 m. Sehr starker Speichelfluss.

10 h 5 m. Starkes Zittern in den Bauchmuskeln.

10 h 6 m. Die Katze stürzt gelähmt zusammen, kann sich nicht mehr erheben. Starke Zuckungen in den Extremitäten. Athmung mangelhaft ohne eigentliche Dyspnoe. Pupillen ziemlich eng.

10 h 7 m. Völlige Paralyse. Athmung sehr oberflächlich und selten.

10 h 9 m. Tod. Pupillen erweitern sich. Nach dem Tode noch bis 10 h. 30 m. sehr starke postmorale Zuckungen in allen Gliedern.

Digitized by Google

2. Kaninchen. 10 h 11 m. Injection von 0,1 g.
10 h 12 m. Starkes Lecken und Kauen. Keine weitere Wirkung bis
10 h 32 m. Das Thier erhält noch 0,025 g.
10 h 33 m. Speichelfluss.
10 h 34 m. Schwäche in den hinteren Extremitäten.
10 h 35 m. Parese. Das Thier liegt halb auf der Seite.
10 h 37 m. Dyspnoe.
10 h 43 m. Zuckungen in den Rückenmuskeln.
11 h 10 m. Speichelfluss sistirt; reiche Kothentleerungen.
11 h 20 m. Zittern. Die Parese schwindet allmählich wieder.
3. Katze erhielt 0,107 g subcutan um 10 h.
10 h 1 m. Salivation.
10 h 2 m. Thränenfluss. Dyspnoe.
10 h 3 m. Pupillen verengern sich.
10 h 5 m. Dünne Fäces entleert, heftiges Erbrechen.
10 h 6 m. Pupillen sehr eng.
10 h 7 m. Dünnflüssige Darmentleerung.
10 h 8 m. Ebenso. Zittern in den Muskeln. Starke Dyspnoe.
10 h 15 m. Entleerung dünnen Schleims per anum.
10 h 31 m. Heftiges Würgen. Salivation und Dyspnoe sehr stark. Zittern in den Muskeln.
10 h 40 m. Dyspnoe nimmt ab.
11 h 20 m. Noch starke Salivation, sonst fortschreitende Erholung. Pupillen noch eng.
11 h 40 m. Das Thier hat sich ganz erholt. Pupillen sind wieder weiter geworden.
4. Kräftige Katze erhält 0,25 g 9 h. 35 m. subcutan.
9 h 37 m. Dyspnoe. Flankenathmen. Lecken. Schleimrasseln. Erbrechen und Durchfall. Salivation.
9 h 40 m. Würgen, starke Dyspnoe.
9 h 41 m. Enge Pupillen. Schwäche. Tenesmen. Sehr heftige Dyspnoe.
9 h 43 m. Grosse Schwäche. Das Thier vermag sich nicht mehr aufzurichten. Athmung wird mangelhaft.
9 h 45 m. Heftige Zuckungen. Tod.
9 h 52 m. Das ganze Thier durch postmortale Zuckungen in Bewegung, welche bis 10 h. 5 m. andauern.

Die vorstehenden Versuche hatten eine relativ intensive Giftigkeit des isolirten Basengemenges ergeben.

Das Bild der Vergiftung enthielt zwar unverkennbare Züge der Muscarinvergiftung, wie Myosis, Dyspnoe, Erbrechen, Durchfälle, wich aber doch darin sehr wesentlich von derselben ab, dass grössere Dosen in sehr kurzer Zeit unter den Erscheinungen einer rasch fortschreitenden allgemeinen Muskellähmung mit nachfolgenden postmortalen Zuckungen tödteten. Hatten dieser Verlauf und diese Symptome wiederum die grösste Aehnlichkeit mit der Wirkung tödtlicher Cholindosen bei Katzen, so waren doch die angewandten Dosen

Digitized by Google

von 0,1—0,25 g viel zu klein, um eine einfache Cholinwirkung annehmbar erscheinen zu lassen, da das Cholin erst in Mengen von 0,5 g tödtliche Wirkungen bei Katzen äussert.

Es ergab sich hieraus die Nothwendigkeit, das Basengemisch, welches, wie schon das äussere Aussehen ergab, wiederum grosse Mengen von Cholin zu enthalten schien, in seine Bestandtheile zu zerlegen. Die von Harnack benutzte Methode der Trennung mittels Darstellung der Goldsalze erwies sich auch hier als unzureichend. Die verschiedenen Fractionen der Goldchloridniederschläge enthielten stets neben der schwächer wirkenden auch kleine Mengen der giftigeren Base, welche offenbar bei den hier sowie auch bei Boletus luridus vorliegenden Mengenverhältnissen des Cholins mit diesem bei der Fällung niedergerissen wird.

Es blieb daher nichts Anderes übrig, als die Trennung mit Hülfe der Platindoppelsalze zu versuchen.

Zunächst war die Anwesenheit von Cholin in grösseren Mengen sicher zu beweisen. Nach dem schon bei Boletus luridus beschriebenen Verfahren wurde der in 96° Spiritus unlösliche Theil der Platinverbindungen durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Wasser über Schwefelsäure in der Luftpumpe in Form der bekannten prachtvollen, wohlausgebildeten klinorhombischen Krystalltafeln in grosser Menge (im Ganzen ca. 15 g) erhalten. Zur Identificirung glaubte ich mich hier auf die analytische Bestimmung des Platingehaltes beschränken zu können.

Die über Schwefelsäure unter der Luftpumpe getrockneten Krystalle wurden fein gepulvert, das Pulver bei 110° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und hierauf im Porcellantiegel verbrannt und geglüht.

			Gefunden	Berechnet
I.	0,8240 g ergaben	0,2741 g Pt =	31,67 Proc.	31,98 Proc.
II.	0,9300 g =	0,2963 g = =	31,88 =	—

Es war sonach zweifellos die Anwesenheit grosser Cholinmengen auch in Amanita pantherina dargethan.

Zur Isolirung der giftiger wirkenden Base fällte ich nun zuerst die weingeistige Lösung von 1,0 g der ursprünglichen Basenchloridgemische mit alkoholischem Platinchlorid und wusch den Niederschlag mit 99° Weingeist.

Aus den gesammelten Waschflüssigkeiten erhielt ich zunächst nach dem Ausfällen des Platins auf dem Wasserbade durch Schwefelwasserstoff und dem Eindampfen des Filtrates von Schwefelplatin 0,047 g Rückstand, welcher sich nur etwa zur Hälfte in Wasser löste und noch Verunreinigungen von etwas Fett und Harz enthielt.

Digitized by Google

0,02 g dieser Substanz bewirkten bei einer Katze deutliche Vergiftungserscheinungen.

Katze erhält 10 h. 5 m. 0,01 g subcutan.
10 h 17 m. Speichelfluss.
10 h 20 m. Dünnbreiige Kothentleerung.
10 h 40 m. Die Katze erhält noch 0,02 g subcutan.
10 h 45 m. Starke Salivation.
10 h 47 m. Dyspnoe und dünnbreiige Kothentleerungen. Speichelfluss profus. Nach $^1/_2$ Stunde erholt sich das Thier.

Die auf dem Filter gesammelten Platinverbindungen wurden nun einmal mit 90° Spiritus ausgekocht. Das weingeistige Filtrat hinterliess nach der Entfernung des Platins und dem Eindampfen 0,023 g krystallinischen farblosen, zerfliesslichen Rückstand.

Davon erhielt

eine Katze um 11 h. 5 m. 0,01 g subcutan.
11 h 6 m. Profuse Salivation.
11 h 11 m. Dyspnoe.
11 h 35 m. Dünnbreiige Kothentleerung.
11 h 38 m. Die Katze erhält noch 0,01 g.
11 h 43 m. Sehr starke Dyspnoe.
11 h 46 m. Tenesmen und dünnschleimige Darmentleerungen, die sich unter Fortdauer der Dyspnoe und Salivation häufig wiederholen.
12 h 39 m. Heftiges Erbrechen. Pupillen sehr eng.
1 h. Fortdauer obiger Symptome. Wiederholtes Erbrechen und Durchfälle. Pupillen spaltförmig.
3 h 48 m. Derselbe Zustand; grosse Schwäche und Mattigkeit.
7 h. Unter Fortdauer der angegebenen Symptome und Zunahme der Schwäche erfolgt der Tod. Keine postmortalen Zuckungen.

Ein Frosch erhält den Rest von 0,003 g subcutan.

Nach 2 Minuten erfolgt completer diastolischer Stillstand des Herzens, der durch Atropin wieder gehoben wird.

Die Wirkungen der aus den weingeistigen Filtraten erhaltenen Base stimmten sonach in allen Einzelheiten mit denen des natürlichen Muscarins überein.

Der Versuch, durch weiteres Auskochen des Platinchloridniederschlages mit Weingeist noch eine grössere Ausbeute an giftiger Base zu erhalten, ergab kein befriedigendes Resultat. 90° Weingeist nahm nur noch minimale Mengen auf. Bei Anwendung von 80° Spiritus gingen erhebliche Mengen von Cholinplatinchlorid in Lösung, welche sich beim Erkalten in Krystallform grösstentheils wieder ausschieden. Die von Platin befreiten Filtrate dieser Krystalle ergaben eine nur sehr schwache Muscarinwirkung.

Ich musste mich daher darauf beschränken, aus dem noch vor-

Digitized by Google

handenen Reste von 10,0 g der Basenhydrochlorate in der oben angegebenen Weise die giftige Base zu isoliren, und erhielt so im Ganzen 0,5 g, wovon, wie die unten mitgetheilten Versuche zeigen, 0,025 g genügten, eine Katze zu tödten und in minimo 0,002 g bei Fröschen diastolischen Stillstand hervorriefen.

Da die Grösse dieser Dosen indessen darauf schliessen liess, dass immer noch nicht reines Muscarin vorlag, so unternahm ich nochmals eine Reihe von Versuchen der Reinigung durch Darstellung der Goldchloridverbindungen, die indessen leider auch hauptsächlich infolge der Spärlichkeit des Materials resultatlos verliefen. Es gelang mir nicht eine Substanz zu isoliren, welche schon in den von Schmiedeberg und Harnack für das natürliche Muscarin angegebenen Dosen wirkte, und das offenbar noch mit Cholin vermengte Muscarin von Ersterem vollständig zu trennen und durch die chemische Analyse zu identificiren.

Ich musste mich daher auf die genauere Feststellung der toxischen Wirkungen der Base beschränken. Der Annahme, dass wirklich natürliches Muscarin vorlag, widersprach nur noch die Beobachtung, dass letale Mengen des ursprünglichen Basengemisches unter Erscheinungen tödteten, welche dem Bilde der Vergiftung mit Fliegenschwammmuscarin entschieden nicht angehören. Es war daher vor Allem zu entscheiden, ob grössere Mengen der erhaltenen giftigen Base ebenso, wie das ursprüngliche Gemisch, in kurzer Zeit allgemeine Paralyse hervorriefen und unter dem Bilde einer Curarevergiftung tödteten. Da die in der folgenden Abhandlung über die Wirkungen des künstlichen Muscarins mitgetheilten Versuche zeigten, dass dieses neben den charakteristischen Wirkungen des Fliegenschwammes auch intensive Curarewirkungen verursacht, so war auch an die Möglichkeit zu denken, dass dass Pantherinusmuscarin vielleicht nicht mit dem des Fliegenschwammes, sondern mit dem künstlichen identisch war.

Die Ergebnisse der einschlägigen Versuche sind in nachstehenden Protokollen enthalten.

1. Eine Katze erhält um 4 h. 19 m. 0,022 g der giftigen Base subcutan.

4 h 20 m. Dyspnoe. Erbrechen. Dünnbreiige Kothentleerungen. Salivation.

4 h 25 m. Würgen und Erbrechen.

4 h 30 m. Ebenso.

4 h 32 m. Enge Pupillen. Abgang von Schleim per anum.

4 h 35 m. Schwäche. Wiederholter Schleimabgang per anum. Erbrechen. Pupillen spaltförmig.

Digitized by Google

4 h 45 m. Wiederholtes Erbrechen und Durchfälle. Pupillen strichförmig.

5—6 h. Wiederholtes heftiges Erbrechen von Schleim; grosse Mattigkeit. Das Thier erhebt sich aber von Zeit zu Zeit und ist entschieden nicht paralytisch.

9 h. Noch derselbe Zustand; während der Nacht stirbt das Thier.

2. Kräftige Katze erhält 11 h. 33 m. 0,028 g der giftigen Base subcutan.

11 h 34 m. Salivation.

11 h 36 m. Dyspnoe. Rasselgeräusche.

11 h 37 m. Breiige Defäcationen; starke Dyspnoe.

11 h 40 m. Erbrechen.

11 h 44 m. Mattigkeit; enge Pupillen.

11 h 46 m. Das Thier erhebt sich, erbricht mehrmals und hat schleimige Durchfälle.

12 h — m. Pupillen spaltförmig.

12 h 10 m. Liegt matt auf der Seite. Pupillen strichförmig.

12 h 20 m. Das Thier kann sich mühsam erheben, ist entschieden nicht paralytisch; erbricht wieder mehrmals; sonst Status idem.

1 h 45 m. Grosse Schwäche.

2 h 10 m. Tod. Keine postmortalen Zuckungen.

3. Sehr starke und grosse Katze erhält um 12 h. 20 m. 0,05 g der giftigen Base.

Genau dasselbe Vergiftungsbild wie im vorigen Versuche. Tod um 6 h. Keine postmortalen Zuckungen.

Das Symptomenbild der vorstehenden Versuche zeigt auch nicht die geringste Abweichung von der Wirkung des Fliegenschwammmuscarins und es kann daraus sowie auch aus den charakteristischen Wirkungen auf das Froschherz, wo stets nach 0,002 g innerhalb 1—2 Minuten diastolischer Stillstand des ganzen Herzens eintrat, mit der allergrössten Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, dass Amanita pantherina in der That eine mit dem Fliegenschwammmuscarin identische Base enthält.

Die abweichenden Symptome nach der Vergiftung mit dem ursprünglichen Basengemische können sonach nicht anders als durch eine combinirte Cholin- und Muscarinwirkung erklärt werden, und es gewinnt den Anschein, dass bei der Einwirkung eines Gemisches einer an sich noch nicht tödtlichen Cholinmenge (von 0,1—0,25 g) mit einer letalen Muscarindosis die giftigen Wirkungen des Cholins stärker hervortreten und den Verlauf der Vergiftung bedeutend abkürzen.

Die Resultate der mitgetheilten Untersuchungen lassen sich kurz in folgende Sätze zusammenfassen.

1. Sowohl Boletus luridus wie Amanita pantherina ent-

Digitized by Google

halten Cholin, und zwar in der Menge von circa 0,1 Proc. der Trockensubstanz der Pilze.

2. Daneben enthält Boletus luridus nach den Jahrgängen wechselnde, nur sehr kleine Mengen, Amanita pantherina erheblichere Quantitäten einer giftigen Base, welche in ihren Wirkungen vollständig mit dem Fliegenschwammmuscarin identisch, höchst wahrscheinlich natürliches Muscarin ist.

Digitized by Google

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muscarine.

Von

Prof. R. Boehm.

Während meiner Beschäftigung mit der chemischen Untersuchung der Hutpilze wurde meine Aufmerksamkeit zufällig auf einige andere Substanzen gelenkt, welche Cholin enthalten.

Die Wirkungen dieses vielfach fälschlich als ungiftig bezeichneten Alkaloides sind schon vor längerer Zeit von Gaehtgens[1]) genauer untersucht worden.

Bei der pharmakologischen Untersuchung der Giftpilze sah ich nun mich vielfach in die Nothwendigkeit versetzt, eigene Erfahrungen über die Cholinwirkung zu sammeln, deren Ergebnisse ich in aller Kürze mittheile.

Aus mehreren der von mir isolirten Choline verschiedener Abstammung habe ich durch Oxydation mittels Salpetersäure künstliches Muscarin dargestellt, über dessen Wirkungen einige Beobachtungen angereiht sind.

1. Ueber das Vorkommen des Cholins.

In der vorangehenden Abhandlung ist der Nachweis geführt, dass Boletus luridus und Amanita pantherina Cholin in reichlicher Menge enthalten. Bei einer in Gemeinschaft mit meinem Collegen E. Külz unternommenen Arbeit über den giftigen Bestandtheil der Speisemorchel (Lorchel, Helvella esculenta) ergab sich nebenbei gleichfalls die Anwesenheit einer Base, die zwar bisher noch nicht analysirt worden ist, aber doch in allen Stücken so genau mit dem

1) Dorpater medicin. Zeitschr. Bd. I. 1870.

Digitized by Google

Cholin übereinstimmt, dass ihre Identität mit demselben kaum mehr bezweifelt werden kann.

Es liegt daher nahe, zu vermuthen, dass wohl alle, sowohl die essbaren als die giftigen Pilze Cholin enthalten.

Im Jahre 1881 wurde mir von Herrn Apotheker Jung in Kirchhain eine kleine Menge des alkoholischen Extractes aus Baumwollensamenpresskuchen zur toxikologischen Untersuchung übergeben, welche bei der Verwendung als Futtermaterial bei Kälbern tödtliche Vergiftung verursacht hatten.

Die Untersuchung grösserer Mengen des alkoholischen Extractes dieses Futterstoffes ergab nun zwar keinerlei giftige Bestandtheile, wohl aber das Vorhandensein von Cholin, wovon ich über 20,0 g aus Baumwollensamenpresskuchen dargestellt habe.

Das Platindoppelsalz dieses Cholins hat Herr Dr. R. Külz analysirt. Cholinplatinchlorid aus Baumwollensamenpresskuchen bei 110° getrocknet. Kein Krystallwasser.

1. 0,2256 g ergaben:
   0,0962 g H_2O = 4,74 Proc. H
   0,0728 g Pt = 32,27 = Pt
2. 0,2124 g ergaben:
   0,0898 g H_2O = 4,70 Proc. H
   0,1546 g CO_2 = 19,85 = C
   0,0682 g Pt = 32,11 = Pt
3. 0,2560 g ergaben:
   0,1118 g H_2O = 4,85 Proc. H
   0,1850 g CO_2 = 19,71 = C
   0,0828 g Pt = 32,34 = Pt

Berechnet für $(C_5H_{14}NOCl)_2 + Pt_2Cl_4$	Gefunden im Mittel
C 19,38	19,78
H 4,52	4,76
Pt 31,98	32,24

Die krystallographische Bestimmung, welche Herr Prof. Klein in Göttingen ausführen zu lassen die Güte hatte, ergab:

Krystallsystem: Monoklin.

Axenverhältniss $\dot{a} : b : \dot{c} = 1{,}147021 : 1 : 0{,}683647$

$\beta = 85^0\ 29'\ 7''$.

Auftretende Formen:

$\infty P \breve{\infty}$ (010), $\infty P \bar{\infty}$ (100)

$\infty P \bar{2}$ (210), $+ P(\bar{1}11)$

$- P$ (111)

Habitus der Krystalle: Säulenförmig nach $\infty P \bar{2}$

" " " 2. Tafelförmig nach $\infty P \breve{\infty}$.

Digitized by Google

Lage der Ebene der optischen Axe: Senkrecht zum klinodiagonalen Hauptschnitt.

Lage der I. Mittellinie für gelbes Licht: 16° geneigt zur ć Axe im stumpfen Winkel β.

Charakter der Doppelbrechung negativ.

Winkel der optischen Axe sehr klein.

Sowohl die Ergebnisse der chemischen Analyse als auch der krystallographischen Untersuchung stimmen mit dem Cholin aus Boletus luridus überein, und war somit das Vorkommen dieser Base auch in den Baumwollensamenpresskuchen dargethan.

In gleicher Weise isolirte ich namhafte Mengen von Cholin aus Bucheckernpresskuchen. Das Platindoppelsalz krystallisirte in den nämlichen grossen, monoklinischen Tafeln und Säulen, und das Hydrochlorat stellte die gleiche, farblose, zerfliessliche Masse dar wie die Cholinchloride anderer Abstammung. Analytisch habe ich das Buchensamencholinchlorid bis jetzt nicht untersucht. Endlich habe ich auch noch aus menschlichen Placenten eine Base dargestellt, die ich nach ihren äusseren Eigenschaften und der Form ihres Platindoppelsalzes als identisch mit Cholin ansehen darf, obwohl auch hier noch die analytische Bestätigung dieser Annahme fehlt.

Es wurden im Ganzen 43 Placenten, welche ich durch die Freundlichkeit meines Collegen Prof. Ahlfeld stets ganz frisch, unmittelbar nach der Geburt erhielt, in der Weise verarbeitet, dass die in kochendes Wasser gebrachte, zerschnittene Placenta mehrmals mit Wasser ausgekocht, die Decocte durch Ansäuern mit Essigsäure von Eiweiss befreit und dann zum dünnen Syrup eingedampft wurden. Dieser wurde mit absolutem Alkohol wiederholt behandelt und die vereinigten alkoholischen Flüssigkeiten zum Syrup eingedampft. Aus demselben schieden sich nach längerem Stehen über 100 g Kalium- und Natriumchlorid in Krystallen ab. Die davon getrennte Mutterlauge wurde nochmals mit absolutem Alkohol versetzt, von abgeschiedenen Salzen abfiltrirt, wieder zum Syrup eingedampft und hierauf in wässriger Lösung mit Kaliummercurijodid ausgefällt. Der goldgelbe krystallinische Niederschlag ergab nach Zersetzung mit feuchtem Silberoxyd 2,35 g krystallisirtes, farbloses, zerfliessliches Cholin-Hydrochlorat.

2. Ueber die Wirkung der Choline.

Die Wirkungsweise des Cholins hat im Wesentlichen schon Gaehtgens (l. c.) festgestellt. Eine genauere Betrachtung der von ihm beschriebenen Vergiftungserscheinungen lässt zunächst einzelne unverkennbare Analogien mit der Muscarinwirkung erkennen. Dahin

Digitized by Google

gehören Speichelfluss, Pupillenverengerung, vielleicht auch diastolischer Herzstillstand bei Fröschen.

Hinsichtlich seiner Einwirkung auf den Blutdruck gleicht das Cholin den Ammoniaksalzen, während die von Gaehtgens besonders betonte Respirationslähmung nach meinen Beobachtungen ebenso, wie die übrigen Lähmungserscheinungen, auf eine curareähnliche Wirkung hindeuten.

Da es sich bei den im Vorstehenden mitgetheilten Untersuchungen über giftige Pilze häufig um die Erledigung der Frage handelte, ob relativ grössere Mengen Cholin von anderweitigen, giftiger wirkenden Basen in kleinerer Menge begleitet waren, so waren bei den verschiedenen Thieren besonders die quantitativen Verhältnisse der Cholinwirkung festzustellen.

Sehr zahlreiche Versuche an Fröschen, deren Protokolle der Raumersparniss halber hier nicht abgedruckt sind, ergaben, dass das Cholin in Dosen von 0,025—0,05—0,1 g, je nach der Munterkeit, Grösse und Frische der Thiere im Verlaufe von 10 Minuten bis 1 Stunde regelmässig allgemeine Paralyse bewirkt.

Dieselbe erfolgt allmählich und ist regelmässig von einem eigenthümlichen Zappeln und Zittern der Muskeln begleitet, wie sie auch häufig der Curarelähmung unmittelbar vorausgehen.

Besonders charakteristische Erscheinung der Cholinwirkung bei Fröschen sind eigenthümliche Veränderungen der Respirationsthätigkeit. Bei kleineren, namentlich aber durch längere Gefangenschaft etwas ermatteten Temporariae und Esculentae sistirt die Athmung fast unmittelbar nach der subcutanen Cholininjection, lange bevor Lähmungserscheinungen zu beobachten sind. Im weiteren Verlauf treten dann unter flimmernden Zuckungen in den Bauchmuskeln krampfhafte, dyspnoeartige Athmungsbewegungen namentlich als Reflexe auf mechanische Reizung des Thieres auch dann noch auf, wenn bereits allgemeine Paralyse sich ausgebildet hat. Auf der Höhe der Wirkung hört allerdings zuletzt auch dieses reflectorische Krampfathmen vollständig auf.

Was das Verhalten des Nervmuskelapparates betrifft, so fand ich ausnahmslos die Reaction des Nervus ischiadicus auf elektrische Reizung unverkennbar herabgesetzt, in vielen Fällen, namentlich bei allen kleineren und matteren Thieren vollständig aufgehoben, so dass es mir kaum zweifelhaft erscheint, dass die Lähmung in einer Alteration des peripherischen Nervmuskelapparates nach Analogie der Curarewirkung ihren Grund hat.

Stärkere und grössere Esculentae und Temporariae erholen sich

Digitized by Google

meistens im Verlaufe von 24 Stunden von der Wirkung auch grösserer Dosen bis zu 0,1 vollständig. Kleinere Thiere gehen hingegen meistens schon auf 0,05 g zu Grunde und sind nach 24—48 Stunden todtenstarr. Zu den charakteristischen Wirkungen bei Fröschen gehört ausserdem sehr starke Pupillenverengerung, die meistens erst nach Ablauf einer Stunde ihr Maximum erreicht.

Besonders wichtig war für mich die Entscheidung der Frage, ob das Cholin bei Fröschen diastolischen Herzstillstand verursacht.

Trotz sehr zahlreicher, daraufhin angestellter Versuche habe ich niemals diese Wirkung bei der Anwendung von Dosen bis zu 0,1 g eintreten sehen. Zuversichtlich muscarinfreie Choline zeigten auch auf die Contractionen der sonst so empfindlichen Vorhöfe keinen deutlich erkennbaren Einfluss. Als Beleg hierfür theile ich einen Versuch mit, der mit 0,1 g reinsten Cholins an einer ganz frisch eingefangenen, sehr kräftigen Esculenta angestellt war.

Grosse, kräftige Esculenta. Herz blossgelegt. Vor der Vergiftung in 20″ 19 Herzschläge.

11 h 38 m.	0,1 Cholinchlorid in den Lymphsack injicirt. Herzschläge in 20″.			
11 h 42 m.	19.	19.	18.	
11 h 43 m.	18.	19.	18.	
11 h 45 m.	18.	19.		
11 h 46 m.	18.	19.		
11 h 48 m.	19.	19.		
11 h 49 m.	18.	18.		Sehr kräftige und vollständige Contractionen des ganzen Herzens.
11 h 52 m.	17.	18.		
11 h 55 m.	17.	17.		
11 h 57 m.	18.	18.		
11 h 59 m.	17.	18.	18.	
12 h 1 m.	17.	17.	17.	
12 h 3 m.	17.	16.	17.	
12 h 5 m.	16.	16.	17.	
12 h 8 m.	16.	17.	16.	
12 h 10 m.	16.	16.	15.	
12 h 30 m.	14.	15.	16.	
12 h 35 m.	15.	16.		
12 h 45 m.	13.	13.	13.	Das ganze Herz contrahirt sich fortwährend kräftig.
12 h 55 m.	13.	13.	12.	
1 h — m.	12.	13.	13.	
4 h — m.	13.	14.	14.	
6 h — m.	13.	Versuch abgebrochen.		

Es war also im Verlauf von 7 Stunden die Frequenz der Herzschläge allerdings ziemlich erheblich verlangsamt worden. Von irgend

Digitized by Google

einer an die Muscarinwirkung erinnernden Erscheinung war aber absolut nichts zu bemerken und namentlich in den ersten 10 Minuten nach der Vergiftung war auch kaum eine Verringerung der Schlagzahl zu constatiren. Da ich dasselbe Resultat ausnahmslos bei allen meinen Versuchen an Fröschen erhielt, so bin ich nicht im Stande, in dieser Beziehung eine Analogie der Wirkungen des Cholins und des Muscarins zu constatiren.

Von Säugethieren habe ich an Kaninchen und Katzen Versuche mit Cholinchlorid angestellt und bei diesen beiden Thierspecies eine sehr auffallende Verschiedenheit der Empfänglichkeit gegen dieses Gift constatiren können. Ich theile die einschlägigen Protokolle in Kürze mit.

1. Kaninchen von 1,82 kg erhält 10 h. 44 m. 0,2 g reinsten Cholinchlorids aus Boletus luridus. Das Thier frisst unmittelbar nach der Injection und während einer Stunde nach derselben mit Gier Blätter und zeigt keine Spur einer Vergiftungserscheinung.

2. Kaninchen von 1,68 kg erhält 10 h. 48 m. 0,4 g reinsten Cholinchlorids.

10 h 49 m. Etwas Lecken und Kauen; sonst keine weitere Wirkung; das Thier fährt fort zu fressen und bleibt den ganzen Tag über normal.

3. Kaninchen von 2,33 kg erhält um 11 h. 14 m. 0,7 g reinsten Cholinchlorids.

11 h 18 m. Kauen und Lecken.

11 h 22 m. Etwas Salivation; entleert Harn und geformten Koth.

11 h 32 m. Noch keine weitere Wirkung. Salivation hat wieder aufgehört.

11 h 40 m. Das Thier hat etwas weicheren Koth entleert, ist etwas ruhiger und verschmäht vorgesetztes Futter, zeigt aber keine Spur von Lähmungserscheinungen.

Nach einer Stunde frisst das Thier wieder und bleibt den ganzen Tag über normal.

4. Sehr grosse kräftige Katze erhält um 10 h. 18 m. 0,3 g reinsten Cholinchlorids aus Amanita pantherina.

10 h 20 m. Starke Salivation.

10 h 23 m. Legt sich auf die Seite. Abgang von viel dünnflüssigem Koth. Grosse Schwäche in den hinteren Extremitäten.

10 h 25 m. Liegt auf der Seite. Totale Paralyse. Respiration rein diaphragmatisch, aber ganz regelmässig und nicht dyspnoisch.

10 h 30 m. Pupillen weit. Totale Paralyse; regelmässiges Zwerchfellathmen.

10 h 40 m. Die Lähmung nimmt ab; das Thier macht Versuche, sich aufzurichten.

10 h 49 m. Sitzt wieder aufrecht. Nach $^1/_2$ Stunde völlige Erholung.

5. Katze von 2,47 kg erhält um 11 h. 50 m. 0,5 g reinstes Cholinchlorid aus Boletus luridus.

11 h 53 m. Salivation.

Digitized by Google

11 h 55 m. Allgemeine Paralyse.
11 h 57 m. Respiration stockt. Pupillen nicht verengert.
11 h 58 m. Tod. Postmortale Zuckungen treten 1/4 Stunde nach dem Tode mit grosser Intensität auf und dauern ca. 1/2 Stunde.

Während also bei Kaninchen selbst nach der grossen Dose von 0,7 g keinerlei Lähmungserscheinungen eintraten, wurde eine kräftige Katze schon durch 0,3 g in kurzer Zeit vorübergehend gelähmt, eine andere durch 0,5 g innerhalb 5 Minuten getödtet. Dosen unter 0,3 g haben auch bei Katzen nach subcutaner Injection, abgesehen von rasch vorübergehender unerheblicher Salivation, niemals deutliche Vergiftungserscheinungen hervorgerufen.

Charakteristisch für die Cholinvergiftung ist der Umstand, dass dieselbe in auffallend kurzer Zeit entweder zum Tode oder zur völligen Erholung der Thiere führt, was darauf hindeutet, dass das Gift entweder sehr rasch ausgeschieden oder aber innerhalb des Organismus verändert wird.

Die Frage, auf welchem Wege die motorische Paralyse zu Stande kommt, ob durch centrale Einwirkung, oder aber durch Lähmung der intramusculären Nerven, habe ich experimentell nicht zu entscheiden versucht. Gaehtgens hat bei einer Katze nach einer sehr grossen Dose den Nervus ischiadicus für den elektrischen Reiz unerregbar gefunden, in anderen Fällen war die Reaction erhalten. Eine periphere Nervmuskelwirkung erscheint mir angesichts der Ergebnisse der Froschversuche und der notorischen Curarewirkung anderer Ammoniumbasen indessen immerhin viel wahrscheinlicher als eine centrale Lähmung. Auch sprechen die eigenthümlichen, über alle Muskeln verbreiteten postmortalen Zuckungen für eine Alteration des Nervmuskelapparates. Auch der Respirationsstillstand dürfte entgegen Gaehtgens vielleicht nicht als Folge einer Lähmung des Respirationscentrums, sondern der Lähmung der peripheren Innervation des Zwerchfells aufzufassen sein, da genau, wie bei der Curarewirkung, die Lähmung in den hinteren Extremitäten beginnt und sich schliesslich auch auf das Zwerchfell ausdehnt, ohne dass etwas von Dyspnoe wahrzunehmen ist.

Der Vollständigkeit halber habe ich auch einen Blutdruckversuch mit reinem Cholinchlorid aus Boletus luridus angestellt, dessen Ergebniss im Einklange mit den Beobachtungen von Gaehtgens steht.

Die intravenöse Injection von 0,01—0,02 g bewirkte alsbald profuse Salivation und rasch vorübergehende, geringfügige Blutdrucksteigerung. Nach 0,06 g stockte die Respiration und nach Einleitung

Digitized by Google

der künstlichen Athmung erfolgte bedeutende Steigerung der arteriellen Spannung. Die natürliche Athmung kehrte 7 Minuten darauf wieder zurück.

3. Beobachtungen über künstliche Muscarine.

Bei meinen Untersuchungen über das Cholin aus Boletus luridus und aus Baumwollensamenpresskuchen schien es mir interessant, zur Feststellung der Identität dieser Basen mit dem synthetischen und dem aus dem Lecithin des Eidotters sowie aus der Galle dargestellten Cholin durch Oxydation mittels concentrirter Salpetersäure nach der von Schmiedeberg und Harnack angegebenen Methode künstliches Muscarin darzustellen und dasselbe chemisch-analytisch und pharmakologisch zu untersuchen.

Die analytischen Daten über das durch Oxydation des Boletuscholins erhaltene Muscarinplatinchlorid habe ich bereits in der Abhandlung über Boletus luridus mitgetheilt.

Eine ebenso befriedigende Uebereinstimmung der elementaren Zusammensetzung mit derjenigen des von Schmiedeberg und Harnack dargestellten künstlichen Cholinmuscarins ergab auch die Analyse der durch Oxydation des Baumwollensamencholins erhaltenen Base.

0,2232 g des im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Platindoppelsalzes geben

		berechnet für $(C_5H_{14}NO_2Cl)_2 + PtCl_4 + 2H_2O$
0,0800 g H_2O =	3,98 Proc. H	4,65 Proc. H
0,1436 g CO_2 =	17,55 „ C	17,46 „ C
0,0642 g Pt =	28,77 „ Pt	28,82 „ Pt

Die Wirkungen beider künstlicher Muscarine war eine sehr intensive. Bei Fröschen bewirkten 0,0005 g alsbald completen diastolischen Stillstand, bei Säugethieren (Katzen, Kaninchen und Hunden) traten nach subcutaner Injection von einigen Milligrammen die bekannten charakteristischen Wirkungen des Muscarins auf.

Als ich nun aber bei Säugethieren zu grösseren Dosen überging, war ich überrascht, wesentliche Abweichungen von den Wirkungen des natürlichen Muscarins constatiren zu müssen. Die Thiere gingen auf Dosen von 0,01 g im Verlaufe sehr kurzer Zeit unter den unverkennbaren Erscheinungen einer Curarewirkung zu Grunde, genau so, wie sie auch durch grosse Dosen von Cholin (0,5 g) hervorgerufen werden.

Digitized by Google

Ich theile zunächst einige der einschlägigen Versuche im Protokoll mit.

1. Ein starker Kater von 3,9 kg erhält ca. 0,01 g des aus Baumwollensamenpresskuchen durch Oxydation erhaltenen Muscarinchlorides um 12 h. 3 m.

12 h 5 m. Salivation; starkes Trachealrasseln.

12 h 6 m. Durchfall; noch keine Pupillenverengerung.

12 h 7 m. Das Thier hat sich gelegt. Dyspnoe.

12 h 8 m. Durchfälle. Erbrechen. Pupillen enger, aber bei Weitem nicht so eng wie bei Vergiftung mit natürlichem Muscarin. Kurz darauf wiederholtes Erbrechen; allgemeine Paralyse mit krampfhaften Zuckungen.

12 h 13 m. Unter Abnahme der Respiration erfolgt der Tod. Pupillen weit.

Das Herz schlägt noch regelmässig. Nach dem Tode noch 20 Minuten lang heftige postmortale Zuckungen.

2. Katze erhält 0,01 g künstliches Muscarinchlorid aus Baumwollensamenpresskuchen um 11 h. 58 m.

11 h 59 m. Salivation.

12 h 2 m. Durchfälle.

12 h 3 m. Ohrenzuckungen. Pupillen etwas enger; wiederholte Durchfälle.

12 h 8 m. Schwäche. Das Thier legt sich auf die Seite.

12 h 9 m. Athmung beschwerlich. Paralyse. Krampfhafte Zuckungen in den Extremitäten.

12 h 10 m. Respiration sistirt. Herz schlägt noch. Tod.

Nach dem Tode noch $^1/_2$ Stunde lang die heftigsten postmortalen Zuckungen.

3. Katze erhält 0,01 g künstliches Muscarinchlorid aus Boletuscholin um 11 h. 47 m.

11 h 49 m. Salivation und starker Thränenfluss.

11 h 50 m. Defäcation. Dyspnoe.

11 h 52 m. Schwäche; gleitet auf den hinteren Extremitäten aus; starkes Kollern im Leibe.

11 h 53 m. Würgen und Erbrechen; starkes Zittern in der vordern Körperhälfte; starke Dyspnoe.

11 h 54 m. Schwäche. Zittern am ganzen Körper; das Thier liegt auf der Seite. Wiederholtes Würgen und Erbrechen. Pupillen mässig weit.

11 h 55 m. Erbricht im Liegen.

11 h 57 m. Allgemeine Paralyse. Abgang von flüssigen Fäces.

12 h — m. Respiration wird mangelhaft. Herzschläge von Weitem am Thorax sichtbar.

12 h 1 m. Respiration sistirt. Tod. Herz schlägt noch. Heftige postmortale Zuckungen.

4. Ein mittelgrosser Hund erhält 0,02 g künstliches Muscarinchlorid aus Boletuscholin um 11 h. 14 m.

11 h 15 m. 5 mal wiederholtes Erbrechen; starke Dyspnoe; mässige Salivation.

11 h 19 m. Defäcation. Schwäche in den Beinen.

Digitized by Google

11 h 20 m. Fällt paralytisch auf die Seite. Respiration sistirt; schwache Herzaction.

11 h 21 m. Athmet wieder mühsam. Zittern im ganzen Körper.

11 h 25 m. Stertoröses Athmen bei verlangsamten starken Herzschlägen, starkes Zittern und unter Sistiren der Athmung Tod.

Auf die Mittheilung der mit Dosen unter 0,01 g an Säugethieren angestellten Versuche verzichte ich, weil sie durchwegs nur das charakteristische Bild der Muscarinvergiftung ohne deutliche Lähmungserscheinungen bewirkten. Auffallend war auch hier die verhältnissmässig geringfügige Pupillenwirkung.

Wie bei Cholin, so zeigte sich auch bei den künstlichen Muscarinen aus Baumwollensamenpresskuchencholin und Boletuscholin die Wirkung auf Kaninchen ganz erheblich geringer. Eines dieser Thiere ging erst nach successiver Injection von 0,05 g unter Lähmungserscheinungen zu Grunde.

Durch natürliches Muscarin vergiftete Thiere (Katzen) können bekanntlich nach der Angabe von Schmiedeberg und Koppe noch in den letzten Stadien der Vergiftung und auch nach Anwendung sonst tödtlicher Giftmengen durch subcutane Atropininjectionen am Leben erhalten werden. Bei vorher atropinisirten Katzen bleiben die sämmtlichen charakteristischen Muscarinwirkungen aus. Es zeigte sich nun, dass auch in diesem Punkte die Wirkungen meiner künstlichen Muscarine von der der natürlichen abwichen.

1. Eine sehr grosse Katze erhält um 10 h. 0,005 g Atropin. sulfur. subcutan.

10 h 5 m. Starke Mydriasis.

10 h 7 m. Injection von 0,01 g künstlichen Muscarinchlorids aus Baumwollensamenpresskuchencholin.

10 h 17 m. Keine Salivation, keine Darmerscheinungen, keine Dyspnoe, aber grosse Unsicherheit und Schwäche der Bewegungen.

10 h 18 m. Das Thier liegt matt auf der Seite.

10 h 20 m. Zuckungen. Das Thier kann sich nicht mehr erheben; regelmässige, rein diaphragmatische Respiration.

10 h 25 m. Totale Paralyse.

11 h — m. Das Thier hat sich von der Lähmung allmählich wieder ganz erholt. II. Injection von 0,01 g künstlichen Muscarins.

11 h 10 m. Wieder derselbe paralytische Zustand wie vorher, von welchem sich das Thier innerhalb ½ Stunde abermals erholt.

2. Katze erhält zuerst 11 h. 5 m. 0,005 g Atropin. sulfuric. subcutan.

11 h 7 m. Mydriasis.

11 h 8 m. Injection von 0,03 g künstlichen Muscarinchlorids aus Baumwollensamenpresskuchencholin.

11 h 10 m. Zittern im Hintertheil des Körpers. Das Thier sinkt ermattet nieder. Respiration regelmässig, nicht dyspnoisch.

Digitized by Google

11 h 12 m. Allgemeine Muskelzuckungen. Totale Paralyse. Respiration mangelhaft.

11 h 15 m. Tod. Herz schlägt noch. Nach dem Tode $^1/_2$ Stunde lang heftige postmortale Zuckungen im ganzen Körper.

3. Kräftige Katze erhält zunächst 0,005 g Atropin. sulfuric. subcutan um 4 h. 37 m.

4 h 40 m. Starke Mydriasis. Injection von 0,01 g künstlichen Muscarinchlorides aus Boletuscholin.

4 h 42 m. Keine Spur von Salivation. Das Thier legt sich auf die Seite. Die Athmung wird mangelhaft. Das Thier stirbt, im Momente des Todes noch kräftige Herzcontractionen. Nach dem Tode $^1/_2$ Stunde lang heftige postmortale Zuckungen.

Nach diesen Versuchen war es nicht mehr zweifelhaft, dass die von mir aus Cholinen dargestellten künstlichen Muscarine neben den charakteristischen Muscarinwirkungen auch noch starke curareähnliche Wirkungen hervorriefen, deren Zustandekommen durch das Atropin nicht verhindert werden kann.

Da nun aber nach Schmiedeberg und Harnack das künstliche und das Fliegenschwammmuscarin als durchaus identische Substanzen zu betrachten waren, so musste zunächst die Vermuthung entstehen, dass die von mir oxydirten Choline vielleicht mit den von obigen Autoren benutzten doch nicht chemisch ganz identisch, sondern möglicherweise Isomere derselben waren.

Da indessen in der betreffenden Abhandlung von Schmiedeberg und Harnack keine Thierversuche näher mitgetheilt sind, so beschloss ich, solche auch noch mit dem aus Eiercholin von mir selbst dargestellten künstlichen Muscarin anzustellen. Ausserdem stand mir eine kleine Menge von Schmiedeberg dargestellten synthetischen Muscarins zu Gebote.

Kräftige Katze erhält um 11 h. 7 m. 0,005 g Atropin. sulfuric.

11 h 14 m. Injection von 0,01 g synthetischen Muscarinchlorids von Schmiedeberg.

11 h 21 m. Das Thier wird schwach.

11 h 25 m. Paralyse. Athmung regelmässig diaphragmatisch.

11 h 26 m. Athmung wird ungenügend. Zuckungen treten auf.

11 h 29 m. Athmung sistirt. Herz schlägt regelmässig.

11 h 32 m. Nach einige Minuten lang fortgesetzter künstlicher Respiration erholt sich das Thier allmählich wieder.

Angesichts dieses und ähnlicher Befunde ist wohl die Annahme der Identität des künstlichen und des natürlichen Muscarins nicht mehr aufrecht zu erhalten. Schmiedeberg, welchem ich über das Ergebniss meiner Versuche gelegentlich mündlich berichtete, theilte mir mit, dass er inzwischen auch selbst auf diesen Umstand aufmerksam geworden sei.

Digitized by Google

Auch Jordan (dieses Archiv. Bd. VIII. S. 21) hatte schon curareähnliche Wirkungen des synthetischen Muscarins beobachtet. Er sagt wörtlich: „Auch nach Injection von synthetisch dargestelltem Muscarin habe ich an Fröschen Curarewirkungen beobachtet. Da ich aber nicht mit ganz frisch bereiteten Lösungen arbeitete, so vermag ich vorläufig nicht zu entscheiden, ob diese Wirkungen dem Muscarin selbst zukommen oder Zersetzungsproducten desselben, die beim Stehen der Lösungen entstanden sein könnten. Das Betain und Cholin sind auch in dieser Beziehung unwirksam.“ (Dass dies für das Cholin nicht zutreffend ist, ist aus dem oben Mitgetheilten ersichtlich.)

Was die quantitativen Verhältnisse der Curarewirkung der künstlichen Muscarine bei Fröschen betrifft, so habe ich darüber eine grössere Anzahl von Versuchen angestellt, die in tabellarischer Zusammenstellung hier folgen.

A. Synthetisches Muscarin von Schmiedeberg.

8 Frösche erhalten zuerst je 0,001 g Atropin. sulfuric., hierauf künstliches Muscarinchlorid und zwar:

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
0,004 g Paralyse nach 3 Minut., erholt sich nicht.	0,003 g Paralyse nach 5 Minut., erholt sich nicht.	0,002 g Paralyse nach 6 Minut., erholt sich nicht.	0,001 g Paralyse nach 6 Minut., erholt sich nicht.	0,0004 g Paralyse nach 6 Minut., Erholung nach 2 Tagen.	0,0003 g Paralyse nach 6 Minut., Erholung nach 2 Tagen.	0,0002 g Paralyse nach 11 Minut., Erholung nach 1½ Tagen.	0,0001 g Paralyse nach 30 Minut., Erholung nach 3 Stunden.

B. Künstliches Muscarin aus Boletuscholin.

Atropin wie in der vorigen Reihe.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
0,0004 g Paralyse nach 10 Minuten, Erholung nach 1 Tag.	0,0003 g Paralyse nach 10 Minuten, erholt sich nicht.	0,0002 g Paralyse nach 30 Minuten, Erholung nach 1 Tag.	0,00015 g Paralyse nach 30 Minuten, Erholung nach 2½ Stunden.	0,0001 g Paralyse nach 30 Minuten, Erholung nach 3 Stunden.	0,00005 g Keine Wirkung.

0,0001 g ist sonach für beide Präparate die kleinste Dose, welche noch eine deutliche, zur völligen Paralyse führende Curarewirkung verursacht.

Digitized by Google

Auch hinsichtlich der Hervorrufung des diastolischen Herzstillstandes verhielten sich die von mir dargestellten künstlichen Muscarine und das synthetische Muscarin von Schmiedeberg übereinstimmend. 0,0005 g war die kleinste Dose, nach welcher noch andauernde diastolische Ruhe sich einstellte, die durch Atropin in kurzer Zeit wieder gehoben wurde.

Einige mit künstlichem Muscarin angestellte Blutdruckversuche, die ich nicht in extenso mittheile, ergaben ganz ähnliche Resultate, wie sie Jordan auch bei Vergiftung mit Amylain und Valecerin erhielt.

Bemerkenswerth erscheinen mir aus meinen Versuchen die Beobachtungen, dass nach intravenöser Injection kleiner Mengen der Base elektrische Reizung des peripheren Vagusstammes alsbald ihre Einwirkung auf die Herzthätigkeit verliert und dass, was auch schon Jordan beobachtete, nach vorausgehender Atropinisirung die künstlichen Muscarine eine sehr bedeutende Blutdrucksteigerung verursachen.

Vergleichen wir zum Schluss die Wirkungen der Choline mit derjenigen der daraus durch Oxydation gewonnenen, künstlichen Muscarine, so finden wir, dass mit Ausnahme der wenigstens in meinen Versuchen niemals hervortretenden Wirkung auf das Froschherz sämmtliche Wirkungen des künstlichen Muscarins auch in dem durch Cholin hervorgerufenen Vergiftungsbilde vorhanden sind und dass ersteres die Wirkungen des Cholins gewissermaassen in potenzirter Weise hervorbringt.

Die curareartige Wirkung äussert das künstliche Muscarin ungefähr 500 mal so stark wie das Cholin. Bei ersterem beträgt die minimale paralysirende Dose durchschnittlich 0,0001 g, bei letzterem 0,05 g.

Die lähmende und dadurch letale Dose des Cholins für Katzen (0,5 g) ist ungefähr 50 mal so gross wie die vom künstlichen Muscarin erforderliche kleinste Menge (0,01 g). Nach dem Tode treten bei beiden Vergiftungen an Katzen die oben beschriebenen, sehr eigenthümlichen postmortalen Muskelzuckungen auf.

Speichelfluss wird vom Cholin auch in grossen Dosen bei subcutaner Injection nur vorübergehend, vom künstlichen Muscarin schon in kleinen Dosen von 0,002—0,005 g in sehr hohem Grade hervorgerufen. Die Einwirkung des Cholins sowohl, als auch des künstlichen Muscarins auf die Pupille ist eine relativ geringe, allerdings auch wieder beim künstlichen Muscarin stärker und deutlicher als beim Cholin, wo sie, wie es scheint, nur bei der intravenösen Injection

Digitized by Google

unverkennbar zu Tage tritt. Dagegen ist merkwürdigerweise diese Wirkung bei mit Cholin vergifteten Fröschen sehr charakteristisch wahrzunehmen. Darmwirkungen des Cholins sind sowohl bei Katzen als bei Kaninchen, wenigstens andeutungsweise, vorhanden, während sie bei der Vergiftung mit künstlichem Muscarin in gleicher Intensität wie beim natürlichen Muscarin auftreten.

Die an den Typus der Ammoniumwirkung erinnernde Blutdrucksteigerung ist sowohl dem Cholin als auch nach vorheriger Atropinisirung dem künstlichen Muscarin eigen.

Die Frage, ob dem natürlichen Muscarin die curareartige Wirkung gänzlich abgeht, lässt sich vorläufig noch nicht sicher entscheiden. Schmiedeberg und Koppe theilen auf S. 70—71 ihres Werkes über das Muscarin einen Versuch mit, welcher zeigt, dass grössere Dosen (10 mg) natürlichen Muscarins auch bei einem atropinisirten Frosche, wo die durch den Herzstillstand verursachte Kreislaufsstörung nicht complicirend einwirken konnte, allgemeine Paralyse hervorrief.

Der Umstand, dass die elektrische Reizung der motorischen Nerven, wie das auch bei der Cholinvergiftung häufig der Fall ist, noch mehr oder weniger deutliche Muskelzuckungen hervorruft, dürfte wohl nicht ohne Weiteres als Beweis für eine centrallähmende Wirkung jener Basen hingenommen werden, da es wohl denkbar erscheint, dass die Reaction des Nervmuskelapparates auf die normalen physiologischen Reize oder die motorischen Impulse und auf der anderen Seite diejenige auf gröbere künstliche Einwirkungen wie den elektrischen Strom, wenigstens nicht in allen Stadien der Vergiftung, die gleiche ist.

Auf alle Fälle darf man annehmen, dass die curareartige Wirkung bei den künstlichen Muscarinen eine bedeutend intensivere ist, als beim natürlichen Muscarin.

Digitized by Google

VI.

Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.

Ueber den Einfluss der Pilze auf die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen.

Von

Dr. L. A. Naegeli.

Langhans[1]) hat bekanntlich zuerst experimentell die Resorption von Extravasaten studirt und kam dabei zu dem Resultat, dass bei Kaninchen und Meerschweinchen dieselbe in der Weise erfolgt, dass in der Umgebung derselben contractile Zellen auftreten, welche die rothen Blutkörperchen des Extravasats, die durch Auflösung des Fibrins frei werden, unter Bildung von Pigment zerstören. Bei Tauben, also bei Thieren mit kernhaltigen rothen Blutkörperchen, erfolgt die Resorption nach seiner Untersuchung wohl auch durch Zellen, aber im Einzelnen ergaben sich grosse Verschiedenheiten. Der Blutkuchen hatte hier eine festere Consistenz; eine Auflösung des geronnenen Fibrins konnte nicht nachgewiesen werden und so blieb die directe Zerstörung der rothen Blutkörperchen durch contractile Zellen auf diejenigen beschränkt, welche in dem die grosse Masse des Extravasats umgebenden Bindegewebe sich vorfinden. An der Oberfläche des letzteren sammeln sich zwar auch contractile Zellen in mehrfacher Lage an, aber in der tiefsten Lage derselben, direct auf dem Extravasat, bilden sie sich zu grossen Riesenzellen um, welche schon vom 2.—3. Tag an den ganzen Blutkuchen in concentrischer Schicht umgeben. Auf sie musste offenbar die Resorption zurückgeführt werden; denn es war möglich, in ihr einen diffus-grünen Farbstoff nachzuweisen, welcher in der obersten Schicht des Extravasates aus dem Hämoglobin desselben sich hervorgebildet hatte. Es war diese Beobachtung von mehrfachem Interesse; einerseits war dies das erste Beispiel einer Resorption fester Massen durch Riesenzellen, an welche

1) Virchow's Arch. Bd. 49. 1870.

Digitized by Google

sich bald nachher die Lehre von der Knochenresorption durch die Osteoklasten anschloss. Andererseits aber war es die erste Beobachtung, welche constatirte, dass die kurz vorher entdeckten Riesenzellen des Tuberkels mit wandständigen Kernen nicht als specifische Elemente dieser Geschwulst angesehen werden konnten, denn diese Riesenzellen an der Oberfläche von Extravasaten waren nach der Schilderung von Langhans mit denen der Tuberkel identisch; auch sie, wenigstens die grösseren, zeigten diese eigenthümliche und räthselhafte periphere Lagerung der Kerne. Es war damit also zum ersten Male bewiesen, dass an der Oberfläche von Fremdkörpern solche Zellen sich bilden können. Es dauerte noch Jahre, bis weitere ähnliche Beobachtungen bekannt wurden, sie sind in der letzten Zeit von Marchand[1]) zusammengestellt worden und es wäre hier nur noch zu erwähnen, dass 1876 Morin[2]) die gleichen Elemente an der Oberfläche von Blasen des Echinococcus multilocularis fand.

Auch für die Pigmentbildung erhielt Langhans wichtige Resultate; während er bei Kaninchen und Meerschweinchen nur körniges Pigment beobachtete, fand er bei Tauben constant Hämatoidin in Rhomboedern und Nadeln, welche unter dem wahrscheinlich oxydirenden Einfluss der Umgebung in ein grünes diffuses Pigment sich umwandelten, das nach den mikrochemischen Reactionen mit dem Biliverdin identisch war; immerhin eine Thatsache, die bei der immer noch fehlenden chemischen Elementaranalyse des Hämatoidins eine wesentliche Stütze für die Identität desselben mit dem Bilirubin darstellt. Während Langhans das körnige Pigment ganz auf die Thätigkeit der contractilen Zellen zurückführte, kam er hinsichtlich des Hämatoidins zu dem Resultate, dass es im geronnenen Blute ohne diese Hülfe von lebenden Zellen unter dem Einfluss der Umgebung entstehe.

Die folgende Untersuchung beschäftigt sich nun vorzugsweise mit jenen Riesenzellen, deren Vorkommen auch jetzt noch von dem grössten Interesse ist. Hat doch Baumgarten kürzlich wieder versucht, die Lehre von der Specificität dieser Gebilde für den Tuberkel wieder herzustellen und die Fälle, wo Riesenzellen mit wandständigen Kernen in anderen Geschwülsten vorkommen, auf Complication mit Tuberculose zurückzuführen.

Herr Prof. Langhans empfahl mir daher eine Wiederholung

---

1) Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluss des Jodoforms hierauf. Dissert. Königsberg 1883, und Virchow's Archiv. 93.

2) Dissertation. Bern 1876.

Digitized by Google

seiner Versuche von zwei Gesichtspunkten aus. Er hatte seine Experimente vor mehr als 15 Jahren gemacht, ohne besondere aseptische Vorsichtsmaassregeln. Eine Taube wurde getödtet, das aufgefangene Blut in geronnenem Zustand anderen Tauben unter die Haut gebracht, nachdem in der Schenkelbeuge eine kleine Schnittwunde angebracht und von hier aus mit dem Stiele der Scalpells eine kleine Tasche durch Abheben der Cutis von den Muskeln gebildet worden war. Die kleine Wunde wurde nach Einschieben der Gerinnsels durch eine Naht verschlossen. Die Instrumente waren in der damals üblichen Weise rein gehalten, aber es wurden keine besonderen Desinfectionsmittel angewendet. Wie leicht können Pilze in das Extravasat hineinkommen, schon von der Haut und Federn des Thieres aus, mit dessen Oberfläche das einzubringende Blut manchmal in Berührung kommt. Es war sogar das Eindringen von Pilzen von vornherein zu erwarten. Eiterung hatte Langhans allerdings bei Tauben nie erhalten und so war er seiner Zeit wohl berechtigt, seine Versuche als rein zu betrachten. Ich stellte mir daher die Frage: Gelangen Pilze in das Extravasat und haben dieselben Einfluss auf die Bildung der Riesenzellen?

In zweiter Linie war eine Wiederholung der Versuche angerathen vom Standpunkt der modernen mikroskopischen Technik aus. Die Untersuchungen von Langhans waren vorzugsweise an frischen, lebenswarmen Objecten angestellt, im Jod- oder Blutserum ward ein Stückchen des Gerinnsels zerzupft und namentlich auf die Contractionserscheinungen der Zellen geachtet. Schnitte durch das gehärtete Extravasat untersuchte Langhans ebenfalls; aber diese konnten nur sehr unvollkommen sein, da das Extravasat auch bei Conservirung in erhärtenden Medien noch immer sehr brüchig bleibt. Jetzt aber ist namentlich durch Einbetten in Celloidin oder anderen Mitteln und durch die Mikrotomie die Anfertigung der feinsten Schnitte und damit das Studium der Riesenzellen in situ eigentlich erst ermöglicht. Die Fortschritte der Färbemethoden wurden natürlich auch verwerthet. Zu diesem Zweck wurde eine grössere Reihe von Versuchen an Tauben gemacht, einmal unter Vernachlässigung und dann unter Benutzung der modernen aseptischen Methode.

1. Septische Experimente.

Sie wurden wie früher von Langhans ausgeführt, ohne besondere Vorsichtsmaassregeln, ohne Anwendung von Desinfectionsmitteln und mit Instrumenten, die nur mit Wasser etwas abgespült waren.

Digitized by Google

Als aber 5 Experimente, wahrscheinlich infolge von allzu gründlicher Abspülung von Messer, Nadel und Scheere, unfreiwillig aseptisch ausfielen, — was dadurch nachgewiesen wurde, dass vergebens in und um das Blutextravasat nach Mikroorganismen gesucht wurde — so machte ich absichtlich Messer und Nadel septisch, indem ich sie mit Leichentheilen in Berührung brachte oder in lange gestandenes, unreines Wasser legte. Eiterung trat auch dann nicht ein. Die so behandelten Extravasate untersuchte ich nur vom 1.—8. Tag, da es mir nur auf die früheren Stadien ankam, in welche die Ausbildung der Riesenzellen fällt. Das Extravasat wurde einige Male in frischem lebenswarmen Zustand untersucht, häufiger nach 24 stündigem Einlegen in chromsaures Kali. Es wurde dann mit dem Gefriermikrotom geschnitten, die Schnitte mit Boraxcarmin gefärbt und so untersucht und eventuell die Riesenzellen noch durch Zerzupfen unter dem einfachen Mikroskop zu isoliren versucht. Diese Methoden wurden benutzt, um die einzelnen Zellformen zu studiren; dabei wurden die Lebenserscheinungen der Zellen unberücksichtigt gelassen, da Langhans darüber ausführliche Mittheilungen gemacht hat. Um die Topographie der Zellen und der umliegenden Gewebselemente zu studiren, wurden mit dem Mikrotom von Thoma möglichst feine Schnitte gemacht von einem in Celloidin eingebetteten Theil des Extravasats und die Schnitte theils mit Boraxcarmin, theils mit Gentianaviolett oder Hämatoxylin gefärbt.

Das Blutgerinnsel ist bei den Tauben infolge der kernhaltigen rothen Blutkörperchen fest, in den ersten 24—36 Stunden von noch nicht wesentlich veränderter Farbe. Aber schon vom zweiten Tag an wird seine äusserste Zone grün, ebenso das dasselbe umgebende Bindegewebe, während das Centrum schwarzroth ist und einen leicht braunen Ton annimmt, der im Laufe der Zeit stärker wird. So bleibt das Verhältniss auch in den folgenden Tagen, während das Extravasat nur kleiner wird.

Bei allen Präparaten lässt sich leicht der Blutkuchen von dem ihn umgebenden Bindegewebe unterscheiden. Er besteht, im frischen Zustande in Jodserum untersucht, zum grössten Theil aus rothen Blutkörperchen, mit länglich ovalem Kern, im Wesentlichen unverändert. Zahlreiche andere rothe Blutkörperchen haben schon bei der Anfertigung des Präparates ihren Farbstoff an das Serum abgegeben oder verlieren ihn während der Untersuchung infolge des Druckes des Deckgläschens rasch. Sie haben dann um ihren Kern einen vollständig farblosen, äusserst blassen Hof, der ihrem Stroma entspricht, aber häufig von runder Form ist und namentlich gar nicht

Digitized by Google

selten durch Aufquellung bedeutend grössere Dimensionen angenommen hat. Die Kerne liegen nicht selten excentrisch und viele derselben sind ebenfalls vergrössert, gequollen zu Gunsten ihrer hellen Substanz, so dass die in ihnen enthaltenen Körnchen in erheblich grösseren Distanzen liegen als normal. Der Hof ist wie gesagt äusserst blass und häufig glaubt man auf den ersten Blick nur freie Kerne der rothen Blutkörperchen zu sehen; erst bei genauer Betrachtung erkennt man wenigstens um viele dieser scheinbar freien Kerne den hellen Hof des Stromas. Essigsäure lässt die äussere Grenzlinie desselben wieder an allen deutlich hervortreten. Auch an getrockneten und mit Gentianaviolett gefärbten Deckgläschenpräparaten überzeugt man sich, dass keine freien Kerne vorhanden sind. Der Gedanke, dass hier im frischen Präparat zahlreiche freie Kerne sich finden, wird häufig noch verstärkt durch das Vorhandensein von rothen Blutkörperchen, in denen ein Kern zunächst nicht zu erkennen ist; sie sind in ihrer Farbe um Weniges dunkler wie die übrigen, vielleicht etwas kleiner und erscheinen mit Ausnahme einer nicht immer ganz gleichmässig intensiven Färbung völlig homogen. Da nun bekanntlich künstlich das Austreten der Kerne aus dem Stroma erzeugt werden kann, so legt das Zusammenvorkommen dieser Blutkörperchen mit den scheinbar freien Kernen erst recht diese Idee nahe. Indessen auch dies ist eine Täuschung; denn ein Zusatz von Essigsäure genügt, um sofort in jenen fraglichen rothen Blutkörperchen die Kerne deutlich zu machen. Andere Blutkörperchen sehen wie gefaltet aus oder wie eingerissen, kleinere oder grössere Stückchen können fehlen. Andere wiederum zeichnen sich durch eine radiäre Streifung aus, indem ziemlich scharf gegeneinander abgegrenzte helle und dunkelgefärbte Partien von keilförmiger Gestalt abwechseln. Ferner sieht man grössere und kleinere Hämoglobinkugeln, meist glänzend, fast wie Fetttropfen, mit dunklerem Contour als die rothen Blutkörperchen und mit deutlich ausgesprochen grünem Ton. Auch kleine farblose Protoplasmakügelchen schwimmen in dem Serum herum. Es ist nicht zu bestimmen, ob sie von rothen oder farblosen Blutkörperchen oder dem Fibrin herstammen.

Die weissen Blutkörperchen sind zu wenigen Gruppen zusammengetreten, meist in eine körnige Masse eingelagert. Ihre Kerne sind klein, rund, nicht bläschenförmig, färben sich schwach. Das Protoplasma ist gekörnt.

Vom zweiten Tag an kann man am Blutkuchen an der Oberfläche eine schmale, grüne Schicht unterscheiden. Sie besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, der zusammengeflossenen Substanz

Digitized by Google

der abgestorbenen rothen Blutkörperchen. In ihr kann man öfters eine concentrische Streifung erkennen. Sie enthält zahlreiche kleinste und etwas grössere Körnchen von verschiedenster Gestalt, welche bei Anwendung von Kernfärbemittel sich sehr intensiv färben. Es sind also Reste der chromatischen Substanz der zu Grunde gegangenen Kerne der rothen Blutkörperchen. Dagegen sind weder rothe noch farblose Blutkörperchen selbst mehr zu erkennen. Nach aussen ist diese Zone nicht regelmässig und scharf abgegrenzt, sondern sie ist gezackt, wie angefressen, und besitzt hier zahlreiche grössere und kleinere Vacuolen. Diese grüne Grenzschicht hält sich bis zur gänzlichen Resorption des Gerinnsels.

Ferner finden sich Haufen von Mikrokokken, die ich bald mit der Gram'schen Methode, bald durch Färbung mit Gentianaviolett nachwies. Sie sind im Grossen und Ganzen ziemlich zerstreut, indess doch vorzugsweise mehr in den peripheren Partien des Blutkuchens. Sie bilden meist rundliche Ballen von etwas wechselnder Grösse. Die grössten mögen fast 0,05 Millimeter Durchmesser erreichen. Die kleineren haben etwa die Grösse von farblosen Blutkörperchen. Hier und da sieht man einen continuirlichen Ring von kleinen, stark gefärbten Ballen ein ungefärbtes Centrum umgeben; hier sind offenbar die centralen, d. h. ältesten Kokken infolge der ungünstigen Ernährungsverhältnisse abgestorben, die peripheren jüngeren wachsen dagegen in das umgebende Nährmaterial hinein. Ausser diesen Zooglöamassen findet man auch in der Umgebung isolirte Kokken zerstreut.

Ich fand fast in allen Fällen die einzelnen Kokken von ziemlich bedeutender Grösse von runder Form, will aber durchaus kein bestimmtes Urtheil darüber abgeben, ob alle diese Kokken einer und derselben Species angehören, da zur Lösung dieser Frage Reinculturen nothwendig wären, welche ich nicht angestellt habe. In einem Fall fand ich Bacillen, die übrigens, wie ich gleich hier bemerken will, nicht etwa Tuberkelbacillen waren. Sie waren wenigstens nur mit den gewöhnlichen Anilinfarben, nicht aber nach den speciellen Methoden zu färben, welche für die Tuberkelbacillen angegeben sind. Von grossem Interesse ist die Einwirkung der Kokken auf ihre Umgebung. Bekanntlich hat Weigert zuerst darauf hingewiesen, dass in abgestorbenen Gewebstheilen die Kerne nicht mehr die gewöhnlichen Farbstoffe annehmen und zu Grunde gehen. Er schreibt dies Letztere dem Einfluss von lymphatischer Flüssigkeit zu, welche aus der lebenden Umgebung in die abgestorbenen Theile transsudirt. Ferner ist es ein Verdienst von Weigert, zuerst die Art der Ein-

Digitized by Google

wirkung der Pilze auf das lebende Gewebe studirt zu haben. Er kam dabei zu dem Resultat, dass diese Einwirkung eine nekrotisirende ist; das angrenzende Gewebe stirbt ab und in ihm bildet sich unter dem Einfluss lymphatischer Flüssigkeit jener Kernschwund aus. Ich habe nun in erster Linie die interessante Thatsache zu constatiren, dass die Kerne der rothen Blutkörperchen des Extravasats die Fähigkeit, Farbstoffe anzunehmen, nur an gewissen Stellen verlieren, zuerst in jener oberflächlichen homogenen Zone, was man ohne Zweifel auf den Einfluss der lebenden Umgebung zurückzuführen hat, und zweitens in der Umgebung der Kokkencolonien. In dem ganzen übrigen, bei Weitem grössten Theil des Extravasats aber lassen sich die Kerne mit Boraxcarmin, Gentianaviolett, Hämatoxylin zum Mindesten bis zum Ende der zweiten Woche — ich habe die späteren Stadien nicht untersucht — auf das Intensivste färben. In der Umgebung der Kokken handelt es sich nach dem, was ich sehe, nicht eigentlich um ein Zugrundegehen der Kerne, sondern um ein allmähliches Schwächerwerden und schliessliches Ausbleiben der Färbung. Aber auch die ungefärbten Kerne sind selbst an Präparaten, die mit Canadabalsam aufgehellt sind, noch in der nächsten Umgebung der Kokken zu sehen. Die dieser Erscheinung zu Grunde liegende chemische Veränderung der chromatischen Substanz des Kerns ist also jedenfalls eine directe Folge der Einwirkung der Kokken. Die Breite dieser hellen Zone ohne Kernfärbung wechselt. Sie erreicht in manchen Fällen nur etwa den Durchmesser der Kokkenhaufen, in den meisten Fällen aber ist sie erheblich breiter. Die Mikrokokken sind in 12 von 17 septischen Experimenten gefunden worden. 5 Versuche fielen, wie er schon erwähnt, negativ aus, indem bei ihnen auch im Uebrigen die gleichen Verhältnisse vorlagen, wie bei den aseptischen Experimenten.

Mit dem 4. oder 5. Tag tritt in einer schmalen Zone etwas nach innen von der Grenzschicht orangefarbenes Pigment auf, in Gestalt von Körnern, Kugeln und Krystallen. Nadeln habe ich keine gefunden. Das Pigment liegt nicht im Innern von Zellen, sondern ist frei. Anfangs ist es in sehr geringer Menge vorhanden, später wird es etwas bedeutender. Langhans hat es als Hämatoidin erkannt. Man hat also vom 4. oder 5. Tag an am Extravasat drei Schichten zu unterscheiden: eine schmale periphere homogene mit Kerntrümmern, eine zweite mit rothen und weissen Blutkörperchen, Mikroorganismen und umgewandeltem Blutfarbstoff und eine centrale mit rothen und weissen Blutkörperchen und wenigen Mikrokokkencolonien.

Digitized by Google

Das Blutextravasat ist zunächst von einer Schicht Zellen umgeben, an die nach aussen das umgebende Bindegewebe sich anschliesst. Die Zellschicht besteht zum Theil aus Riesenzellen, die manchmal durch epithelioide Zellen ersetzt sind, zum Theil aus Wanderzellen mit 1—3 Kernen. Stets fand Langhans vom 5. oder 6. Tage an der Peripherie des Extravasats Riesenzellen, meist um die ganze Oberfläche, selten auf der inneren Seite fehlend, bis zum 8. Tag an Grösse zunehmend, um von jenem Tag an wieder kleiner zu werden. Er unterschied schon lange breite Zellen und lange schmale, bandartige Zellen und wies nach, dass ihr Breitendurchmesser bedeutenden, der Längsdurchmesser geringen Schwankungen unterliegt. Er fand die Riesenzellen senkrecht auf dem Extravasat stehend, in jenes mit ihrem inneren Ende eindringend, wodurch das Gerinnsel in seiner äussersten Schicht wie angefressen erschien. Die Substanz der Zellen selbst ist hell, homogen, stark glänzend; auf Zusatz von Essigsäure werden grosse, bläschenförmige Kerne sichtbar. Die Kerne sind in den breiten Zellen wandständig, mit ihrer längeren Axe senkrecht auf der Zellgrenze stehend; in den bandartigen Zellen sind sie ziemlich gleichmässig durch das Innere vertheilt, nur einen peripheren Saum von Zellsubstanz freilassend, doch auch manchmal an dem einen, breiteren Ende angehäuft, so dass die Zelle ein keulenförmiges Aussehen hat. Ferner beschrieb er in den Zellen Fetttröpfchen und -Körnchen, die besonders in den späteren Zeiten häufig sind und einen diffusen grünen Farbstoff, ähnlich dem in der oberflächlichen Schicht des Blutkuchens, der besonders intensiv in dem am Blutkuchen befindlichen Ende ist. Als physiologische Rolle schrieb Langhans den Riesenzellen die Resorption des Gerinnsels zu, ähnlich den Wanderzellen, die das Extravasat da einhüllen, wo die Riesenzellen fehlen. Er beobachtete an letzteren nämlich lebhafte Formveränderungen und sah, wie sie rothe Blutkörperchen in ihr Inneres aufnahmen.

Was nun meine Beobachtungen über die Riesenzellen anbetrifft, so stimmen sie mit denen von Langhans in den meisten Punkten überein, in einigen differiren sie und in einigen schliesslich vervollständigen sie jene. Ich fand die Riesenzellen schon vom 2. Tag an und nicht erst mit dem 4. oder 5. Tag. Auch ich bemerkte, dass sie bis zum 8. Tag an Grösse und Zahl zunehmen. An Schnitten fand ich die Riesenzellen fast nur auf der äusseren Seite des Extravasats, d. h. auf der Seite, welche nach der Haut des Thieres hinsieht. Hingegen fand ich sie nur einmal auch auf der inneren Seite, gegenüber der Muskelschicht. Dies war bei einem 6 Tage alten

Digitized by Google

Extravasat der Fall, in dem sich, anstatt wie in den sämmtlichen übrigen Präparaten Mikrokokken, Bacillen fanden. In diesem Präparat waren die Riesenzellen mehrfach geschichtet, rund oder oval, mit wandständigen Kernen und schönen Zellgrenzen, alles im Gegensatz zu den übrigen septischen Experimenten. Der Experimente mit Bacillen sind zu wenige, um behaupten zu können, dass ein Blutextravasat mit Bacillen im Innern immer um seine ganze Peripherie Riesenzellen bekommt, jenes mit Mikrokokken verunreinigte hingegen nur auf der äusseren Seite. Immerhin aber ist es doch sehr auffallend, dass ich in den 13 positiv septischen Experimenten 12 mal im Blutkuchen nur Mikrokokken und die Riesenzellen nur auf der äusseren Seite und nur einmal im Gerinnsel Bacillen und dann um seine ganze Oberfläche Riesenzellen fand. Vielleicht war bei den Versuchen von Langhans aus irgend einem Zufall das Blutgerinnsel gewöhnlich mit Bacillen verunreinigt und nur in jenen Fällen mit Mikrokokken, bei denen er die Riesenzellen nur auf der äusseren Seite des Extravasats fand. Auf der inneren Seite desselben finden sich statt der Riesenzellen mehrere Schichten von Wanderzellen mit 1—3 Kernen, die öfters in eine faserige und feinkörnige Grundsubstanz eingebettet sind. Die Riesenzellen stehen mit ihrem längsten Durchmesser meistens senkrecht auf dem Blutkuchen und bilden nur eine Lage. — Selten sind sie rund oder oval und dann in mehreren Schichten vorhanden. Wie schon bemerkt, war das Letztere der Fall bei dem mit Bacillen verunreinigten Extravasat. Gewöhnlich imponiren die Riesenzellen entweder als schmale, dunkler gefärbte oder als breite blassere Bänder, die abwechselnd neben einander gestellt sind. In den ersten 2—4 Tagen sind die schmalen, bandartigen Zellen in numerischer Ueberzahl, später nicht mehr. Die schmalen Bänder sind meist nicht breiter als 1 oder 2 nebeneinandergestellte Kerne, haben ein Protoplasma, das sich weniger leicht entfärbt, und da die Kerne näher aneinandergerückt sind, so erscheinen sie viel dunkler gefärbt. Sie haben ein äusseres, d. h. nach der Haut hin sehendes kernreiches und ein inneres kernarmes, helles, glänzendes, beinahe homogenes farbloses Ende, das in die feinkörnige, gelbgrüne Grenzschicht des Extravasats übergeht und nicht deutlich gegen dasselbe abgegrenzt ist. Wenn diese bandartigen Zellen im Zupfpräparat eine innere Zellgrenze zeigen, die häufig quer verläuft, oder Ausstrahlungen aufweist, so ist dies gewiss ein künstliches Product, indem durch die Nadel die beinahe homogene Masse des inneren Endes der Riesenzellen von der homogenen und feinkörnigen Masse des Blutkuchens abgebrochen wird. Jenes Protoplasma der Riesen-

Digitized by Google

zellen und die fragliche Grundmasse des Extravasats gehen eben direct in einander über und besitzen zudem in dieser Zone eine grosse Anzahl Vacuolen, die sich als grössere und kleinere blasse Kreise präsentiren. Die grössten sind circa doppelt so gross wie ein rothes Blutkörperchen. Das äussere Ende der bandförmigen Riesenzellen ist manchmal durch ein feinkörniges Protoplasma abgeschlossen, meistens besitzt es Fortsätze, die unter sich und mit den Balken des den Blutkuchen umgebenden Bindegewebes communiciren. So entsteht nach aussen von den Riesenzellen ein Reticulum, in dessen Maschen eingeschlossen sind: kleinere runde Riesenzellen, Wanderzellen mit 1—3 kleinen homogenen, runden Kernen und sogenannte epithelioide Zellen mit einem grossen bläschenförmigen Kern. Manchmal verbreitert sich das äussere Ende nach beiden Seiten hin, so dass die Zelle ein säulenförmiges Aussehen bekommt. Wenn auch noch das innere Ende verbreitert ist, so erhält die Zelle eine biconcave Form. Oefters ist das äussere Ende dagegen mehr keulenförmig verdickt und in dieser Anschwellung finden sich fast alle Kerne. Die Kerne sind bläschenförmig, oval, ziemlich gross, besitzen einige Kernkörperchen; niemals habe ich Bilder gesehen, die auf Kerntheilung, d. h. Proliferation hindeuteten. Hier und da sind sie in die Länge gestreckt und liegen hinter einander in einer bogenförmigen Linie, so dass man den Eindruck bekommt, es könnte eine Capillarschlinge sein, die vom Bindegewebe nach dem Extravasat hingeht. Die breiten Riesenzellen lassen an Schnittpräparaten selten scharfe Zellgrenzen erkennen, da ihr Protoplasma äusserst blass und wenig gekörnt ist. Sie befinden sich zwischen den bandförmigen schmalen Zellen, indem sie deren Zwischenräume ausfüllen. Die Zellformen können nur am Zupfpräparat genau studirt werden. Da zeigt es sich, dass die breiten hellen Bänder von ungefähr 3- oder 4eckiger Form sind, 0,03 bis 0,1 mm lang und 0,015—0,03 mm breit. Sie haben auch Fortsätze, die mit Fortsätzen der Zellen des umgebenden Bindegewebes anastomosiren. Nach innen gehen sie oft unvermerkt in die Grenzschicht des Extravasats über. Die Kerne sind bläschenförmig, wandständig, öfters nach aussen hin gehäuft. Die Riesenzellen, die im frischen lebenswarmen Zerzupfungspräparat studirt werden, enthalten Fetttröpfchen und zwar schon vom 2. Tag an, aber besonders viele in der späteren Zeit. Ferner enthalten sie in den ersten Tagen Hämoglobinkugeln, in den späteren Tagen Hämatoidinkrystalle in Form von orangefarbenen Rhomboedern und den diffusen grünen Farbstoff, wie ihn Langhans beschrieben hat und wie er in der Grenzschicht des Extravasats sich findet.

Digitized by Google

Das homogene oder nur feinkörnige innere Ende der Riesenzellen, die ähnlich beschaffene Masse der Grenzschicht des Blutkuchens, die Vacuolen, die unregelmässige Begrenzung der Grenzschicht, die wie angenagt aussieht, weisen darauf hin, wie Langhans schon gesagt hat, dass die Resorption des Gerinnsels die Function dieser Zellen ist. Ueber ihre Entstehung geben meine Präparate keinen bestimmten Aufschluss. Ihre Kerne sind, wie gesagt, bläschenförmig und also von denen der farblosen Blutkörperchen unterschieden. Ich muss es unbestimmt lassen, ob dieses Kriterium die Entstehung aus farblosen Blutkörperchen ausschliesst und den Beweis liefert, dass sie Derivate von Endothelien oder überhaupt von fixen Zellen des Bindegewebes sind. Bekanntlich haben Baumgarten und Marchand sich mit Bestimmtheit für die letztere Möglichkeit ausgesprochen. Auch die Frage, ob sie durch Proliferation einer Zelle durch Theilung der Kerne und Vermehrung des Protoplasma oder durch Zusammenfliessen von Zellen sich bilden, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Ich will nur nochmals hervorheben, dass ich keine Kerntheilungsbilder gesehen habe.

An die Riesen- und Wanderzellenschicht schliesst sich nach aussen vom Blutkuchen das subcutane Bindegewebe an, das mit einer wechselnden Menge von Wanderzellen infiltrirt ist. Die letzteren sind zum Theil mehrkernig, enthalten manchmal rothe Blutkörperchen und Hämoglobinkugeln. Dann findet man hier aus den Blutgefässen ausgetretene rothe Blutkörperchen; es sind kleine Hämorraghieen infolge von Verletzungen der Capillaren während der Operation. Man findet sie namentlich in den ersten Tagen. Die Bindegewebszellen sind zum Theil in hyperplastischem Zustand. Sie bekommen grosse bläschenförmige Kerne; das Protoplasma nimmt an Volumen zu. Nebenbei sind manchmal freie Kerne, diffuser grüner Farbstoff, Pigmentkörner, theils kugelig, theils krystallinisch, vorhanden. Mikroorganismen habe ich hier keine beobachtet. Auf der inneren Seite des Extravasats schliesst sich manchmal direct an die Zellschicht die Musculatur an; hier und da ist noch etwas circulär-faseriges Bindegewebe dazwischen eingelagert.

2. Aseptische Experimente.

Es wurde die Falte zwischen Flügel und Thorax der Taube von den Federn befreit in einer Ausdehnung von ungefähr 3 qcm und die so entblösste Stelle mit 5proc. Carbolwasser sorgfältig abgewaschen. Mit einem in 5proc. Carbollösung desinficirten Gräfe'schen

Digitized by Google

Staarmesser wurde nachher ein ungefähr 1—2 mm langes Schnittchen in die Haut gemacht, das Messer in einer Länge von 12—15 mm parallel und unter der Haut vorgeschoben, beginnend am oberen Ende des Humerus. Mit dem Messer wurde alsdann eine kleine subcutane Tasche in dieser Gegend gemacht und eine subcutane Vene, die hier verläuft, am blinden Ende derselben angestochen. Die Schnittwunde wurde comprimirt bis das ausfliessende Blut geronnen war und nachher mit einem Oelcollodiumanstrich verschlossen. Das Blutextravasat wurde theils frisch zerzupft im Blutserum untersucht, theils in Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet und als Schnittpräparat untersucht.

Ueber die Ergebnisse dieser Experimente kann ich kürzer berichten, da es nur meine Aufgabe ist, die Unterschiede in dem histologischen Verhalten gegenüber der obigen Reihe hervorzuheben.

Da das Blut mit ziemlich starkem Druck in die künstliche Tasche sich ergoss, so war das Extravasat stets gross. Am 1. Tag war es von schwarzrother, noch nicht wesentlich veränderter Farbe. Aber schon vom 2. Tag an war seine äusserste Zone grün verfärbt, ähnlich wie bei den septischen Experimenten. Diese grüne Grenzzone des Gerinnsels war auch an den folgenden Tagen zu beobachten, bis zur völligen Resorption desselben. An Schnitten fällt namentlich auf, dass zu keiner Periode das Extravasat jemals so scharf abgegrenzt ist, wie bei den septischen Experimenten. Es erstreckt sich weit in das umgebende Bindegewebe hinein, dessen Bündel auseinanderdrängend, sowie auch in manchen Fällen in die darunterliegenden Muskeln. Während bei den septischen Experimenten das Extravasat sich sehr leicht aus dem umgebenden Gewebe herauslösen lässt, ist dies hier aus den eben angegebenen Gründen nicht möglich. Die Veränderungen der rothen Blutkörperchen sind vollständig die gleichen, wie oben beschrieben; ausserordentlich leicht diffundirt in frischem Zustand in Jodserum das Hämoglobin vollständig in die umgebende Flüssigkeit. Man sieht die Kerne der rothen Blutkörperchen von dem hellen farblosen Stroma umgeben oder auch scheinbar frei, wegen der grossen Blässe des letzteren. Man sieht andere Blutkörperchen mehr homogen und stark gefärbt, in welchen erst Essigsäure den Kern deutlich macht. Man sieht ferner die stark glänzenden, fast Fetttropfen ähnlichen, leicht grünen Hämoglobinkugeln von verschiedener Grösse, von denen die grössten einem eingeschrumpften rothen Blutkörperchen entsprechen könnten. Man sieht auch freie Fetttropfen und eine feinkörnige Masse, die vielleicht auf das Fibrin zurückzuführen ist. Die Kerne der rothen Blutkörperchen behalten

Digitized by Google

ihre Tinctionsfähigkeit. Im Weiteren enthält das Blutgerinnsel weisse Blutkörperchen, die rund sind, gekörntes Protoplasma besitzen und kleine runde Kerne haben. Was das krystallinische Pigment anbelangt, so findet sich dasselbe hier ebenfalls zum grössten Theil im Blutkuchen, nicht an Zellen gebunden, vorzugsweise in seinen oberflächlichen Schichten. Es fällt auf, dass dasselbe viel schöner und massenhafter ausgebildet ist, wie in der früheren Versuchsreihe, namentlich habe ich hier, wenn auch nur in einer Minderzahl von Versuchen, auch Nadeln gefunden, welche ich bei den septischen Experimenten immer vermisst habe. Sie bilden kleine Gruppen bis etwa 8—9 in einer Gruppe, mit radiärer Anordnung. Ihre Länge ist oft bedeutend, 0,028—0,04 mm. Die Rhomboeder sind constant und in grosser Zahl vorhanden; sie sind ferner viel schöner ausgebildet, von viel bedeutenderer Grösse als früher, ihre Krystallform leicht zu erkennen.

Von den Processen an den Oberfläche und in der Umgebung des Blutkuchens ist in erster Linie hervorzuheben das Auftreten von Wanderzellen, ganz in gleicher Weise, wie wir es schon kennen gelernt haben. Dieselben dringen hier in die oberflächliche Schicht des Gerinnsels in grosser Zahl ein und nehmen rothe Blutkörperchen oder Stücke von solchen in sich auf. Sie sind meistens auf das Drei- bis Vierfache vergrössert und vollgepfropft, entweder mit Fetttröpfchen oder mit 4—6—12 grösseren oder kleineren Hämoglobinkugeln. In späterer Zeit tritt auch körniges Pigment und der diffuse grüne Farbstoff auf, wie schon oben beschrieben. Auch findet man in den späteren Stadien einzelne Krystalle in solche Zellen eingeschlossen, wahrscheinlich von ihnen aufgenommen, nicht in ihnen entstanden. Solche gequollene Wanderzellen sind in viel grösserer Zahl als bei den septischen Experimenten vorhanden, sowohl in der Umgebung wie im Kuchen selbst. Das ist alles, was ich hier gefunden habe. Es fehlen also die Riesenzellen jeglicher Art, sowie epithelioide Zellen, es fehlen Pilze im Extravasat oder in seiner Umgebung. Es fehlt auch am Extravasat selbst der oberflächliche schmale, grünlich gefärbte Saum von homogener Structur mit Kerntrümmern, welcher bei den septischen Versuchen constant war, sowohl an der äusseren Oberfläche, welche den Riesenzellen anliegt, wie an der inneren, wo meist nur Lymphkörperchen sich finden. Vielmehr reichen die noch deutlich mit ihren Grenzlinien erkennbaren rothen Blutkörperchen bis an die Oberfläche mit völlig gut tingirbaren Kernen. Nur selten sieht man Andeutung davon, dass ihr Protoplasma zerfliesst, oder die Kerne etwas weniger gut gefärbt

Digitized by Google

sind. Die grüne Farbe, die auch hier an der Oberfläche des Blutkuchens sich findet, scheint hauptsächlich durch die blutkörperchenhaltigen Zellen bedingt zu sein, vielleicht dass auch die noch erkennbaren freien rothen Blutkörperchen zu dieser Farbe beitragen. An Schnitten ist von dieser grünen Farbe nichts mehr zu sehen und daher diese Frage nicht sicher zu entscheiden.

Das war das Ergebniss in 20 von 21 Experimenten. Nur ein einziger Versuch, bei welchem ebenfalls die aseptische Methode zur Anwendung kam, zeigte Riesenzellen, aber zugleich auch Pilze, ergab überhaupt ganz die gleichen Verhältnisse wie die septischen Experimente.

Ich habe also folgende Resultate bekommen, um alles zusammenzufassen: Von 17 septisch ausgeführten Experimenten fielen 12[1]) positiv aus, d. h. ich fand im Extravasat Mikrokokken, eine homogene Grenzschicht und auf der äusseren Seite des Gerinnsels Riesenzellen resp. epithelioide Zellen. Bei den 5 negativ ausgefallenen Experimenten fand ich weder Mikroorganismen im Blutkuchen, noch besass dieser eine homogene Grenzschicht, noch waren Riesenzellen vorhanden. Aseptische Versuche wurden 21 ausgeführt, davon 20 mit positivem Resultat, einer mit negativem. Bei den ersteren Präparaten fehlten Mikrokokken, Grenzschicht und Riesenzellen resp. epithelioide Zellen, während beim letzteren Experiment alles Dies sich vorfand.

Da ich nun in 13 absichtlich und unabsichtlich septisch ausgeführten Experimenten stets zum gleichen Ergebniss gekommen bin, so kann die in der Einleitung mir gestellte Frage, ob bei den septischen Experimenten Pilze im Extravasat sich entwickeln, bejahend beantwortet werden. Da ich ferner in 20 absichtlich aseptischen und in 5 unabsichtlich aseptischen Experimenten keine Mikroorganismen, aber auch keine Riesenzellen fand, so halte ich mich zu dem Schlusse berechtigt, dass das Vorkommen der Riesenzellen mit wandständigen Kernen durch die Anwesenheit der Pilze in dem Extravasat, offenbar durch die chemische Einwirkung derselben auf das letztere bedingt ist. Nicht wirken die Pilze mechanisch als Fremdkörper, sondern wie gesagt durch die Processe, welche sie in ihrer Umgebung veranlassen, denn die Pilze finden sich nicht in den Riesenzellen selbst,

---

1) Wer die Zahl der septischen Experimente für zu gering hält, um daraus allgemeine Schlüsse zu ziehen, sei darauf hingewiesen, dass Langhans nicht weniger als 50 Experimente angestellt hat, deren Resultate zeigen, dass es sich hier um die gleichen Verhältnisse gehandelt hat, wie bei meinen septischen Versuchen.

Digitized by Google

oder in derer nächsten Umgebung, sondern nur in dem Extravasat selbst. Es mag dies auf den ersten Blick sehr auffallend erscheinen, wenn man die Operationsmethode sich vergegenwärtigt, welche ich bei den septischen Experimenten befolgt habe. Mit einem nicht besonders desinficirten Scalpellstiel wird eine weite Tasche unter der Haut gebohrt, welche das Extravasat aufnimmt; dass dabei auch an die Wände dieser Tasche Pilze gelangen müssen, ist selbstverständlich, und doch findet man sie nicht in dem entzündeten Gewebe, welches das Extravasat umgibt, noch an der Oberfläche des letzteren, sondern nur in dem Extravasat selbst. Offenbar finden die Pilze nur in diesem den passenden Nährboden, während sie in Berührung mit dem lebenden Gewebe sehr rasch zu Grunde gehen. Selbst in der alleroberflächlichsten Schicht des Extravasats, die sich durch ihre homogene Beschaffenheit auszeichnet, habe ich niemals Pilze durch Färbung nachweisen können und doch müssten die pilzhaltigen Schichten bei dem weiteren Fortschreiten der Resorption in einer späteren Periode auch an die Oberfläche kommen. Sie werden also noch, bevor sie in die directe Berührung mit den lebenden Zellen kommen, zerstört.

Jedenfalls geht aus allen vorliegenden Beobachtungen mit Sicherheit hervor, dass verschiedene Pilzarten die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen veranlassen, neben den Tuberkelbacillen sind es die Pilze der Actinomycosis, sowie die Kokken und Stäbchen in meinen Experimenten, die selbst wieder verschiedenen Species angehören mögen.

Aber ferner existiren in der Literatur Angaben über das Vorkommen von gleichen Riesenzellen um Fremdkörper anderer Art und es frägt sich, ob nicht vielleicht alle diese letzteren Beobachtungen in ähnlicher Weise gedeutet werden können, wie sich dies jetzt also für die älteste derselben, für die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen um Extravasate bei Tauben herausgestellt hat. In der That ist dies für einen Theil derselben nicht unmöglich, wenigstens für alle Riesenzellen, die auf operativem Wege erzeugt worden sind, so für die Riesenzellen um Ligaturfäden, um Kaninchenhaare, zwischen Glasplättchen u. s. w.; denn wenn auch hierbei vielleicht die Fäden u. s. w. durch Carbol desinficirt waren, so ist doch ein Eindringen von Pilzen während der Operation nicht ausgeschlossen. Ich will aber durchaus nicht behaupten, dass dies wahrscheinlich ist, wenigstens ist Marchand bei seinen Operationen mit streng aseptischen Cautelen verfahren und hat in allen Fällen Riesenzellen um seine carbolisirten Seidenfäden erhalten; es ist doch kaum wahr-

Digitized by Google

scheinlich, dass in allen seinen Versuchen wirklich Verunreinigungen durch Pilze vorgekommen sein sollten. Aber immerhin ergibt sich aus meinen Untersuchungen, dass man von nun an, um volle Sicherheit zu erhalten, bei solchen Experimenten auch den mikroskopischen Nachweis für das Fehlen oder Vorhandensein von Pilzen verlangen muss. Diejenige Beobachtung, welche noch am entschiedensten gegen die einseitige Durchführung der mykotischen Theorie dieser Riesenzellen spricht, ist jene von Morin, welcher dieselben in continuirlicher Lage um kleine Blasen des Echinococcus multilocularis beobachtete; hier wird man kaum an zufällige Combination dieses Parasiten mit Pilzen denken können.

Digitized by Google

VII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

54. Ueber den wirksamen Bestandtheil der Sennesblätter.

Von

Ralph Stockman, M. B.

aus Edinburgh.

Die Literatur der Senna, wie sie sich in der Monographie von Martius[1]) findet, ist sehr umfangreich und reicht bis zum Jahre 1496 zurück; aber erst 1821 machten Lassaigne und Feneulle[2]) den Versuch, die Natur, der wirksamen Substanz und der übrigen Bestandtheile der Sennesblätter näher zu bestimmen. Diese Chemiker untersuchten die spirituöse ätherische und wässrige Lösung der Blätter und beschrieben als wirksamen Bestandtheil eine Substanz, welche sie Cathartin nannten. Dieselbe wurde dargestellt durch Ausfällen des wässrigen Decocts der Blätter mit Bleiacetat und Behandeln des Filtrates mit Schwefelwasserstoff. Die von Schwefelblei getrennte Lösung wurde zur Trockne verdampft und mit Alkohol ausgezogen, wobei das Cathartin in Lösung geht und Sulfate zurückbleiben. Dieses Cathartin hat eine rothgelbe Farbe, ist löslich in Alkohol und in Wasser, unlöslich in Aether und soll stark abführende Eigenschaften haben. Durch Behandlung des Bleiacetatniederschlages mit Alkohol ging ein gelber Körper in Lösung, welchen die genannten Autoren für den Farbstoff der Blätter ansehen. Heerlein[3]) fand, dass das Cathartin von Lassaigne und Feneulle sowie die alkoholische Tinctur der Blätter unwirksam sind. Winckler[4]) stellte aus dem alkoholischen Extracte einen Körper dar, welchen er als den Bitterstoff der Senna betrachtet wissen will, der in Wahrheit aber wohl

1) Versuch einer Monographie der Sennesblätter. Leipzig 1857.
2) Ann. de Chimie et de Physique. XVI. p. 17. 1821.
3) Pharmac. Centralblatt. 1847. S. 863.
4) Jahrbuch f. prakt. Pharmacie. Bd. XIX. 1849.

Digitized by Google

der unreine Farbstoff war. Bley und Diesel[1]) erhielten bei ihren Untersuchungen über die Senna einen braunen Extractivstoff, den sie für identisch hielten mit dem Cathartin von Lassaigne und Feneulle, und ein gelbes Harz, welches sie Chrysoretin nannten wegen seiner nahen Verwandtschaft mit der Chrysophansäure. Zur Darstellung des Chrysoretins werden die Blätter mit Alkohol ausgezogen, der Auszug verdampft und der Rückstand mit Aether geschüttelt, wobei das Chrysoretin mit gelber Farbe in Lösung geht, die bei Alkalizusatz sich in Roth verwandelt. Sie gaben das Chrysoretin innerlich in Dosen bis zu 2 g, das braune Harz bis zu 4 g und das Cathartin bis zu 6 g, ohne dadurch Diarrhoe erzeugen zu können. Sie kommen zu dem Schlusse, dass der Geschmack, Geruch und die abführenden Eigenschaften der Drogue zu Stande kämen durch eine Verbindung des Extractivstoffes mit den harzartigen Stoffen, und dass die in der Pflanze enthaltenen Salze nur wenig an der Wirkung betheiligt seien.

In der Folge liess Buchheim über denselben Gegenstand eine Reihe von Experimentaluntersuchungen anstellen. Tundermann[2]) fand, dass das active Princip durch 85proc. Alkohol nur zum geringeren Theile sich aus den Blättern ausziehen lässt. Er zog es daher mit Wasser aus und schlug es daraus durch einen Ueberschuss von Alkohol nieder. Der Niederschlag wurde getrocknet und gepulvert. Das resultirende zimmtfarbige Pulver erwies sich als leichtlöslich in Wasser, schwerer löslich in Alkohol und unlöslich in Aether. Es hatte stark abführende Eigenschaften. Mit dem Cathartin von Lassaigne und Feneulle ist dasselbe nicht identisch, jedoch enthält das Cathartin einen gewissen Procentsatz des activen Princips. Die Substanz, welche die Rothfärbung des Harns bei Alkalizusatz bedingt, hält Tundermann für vielleicht identisch mit dem Chrysoretin von Bley und Diesel.

Im darauffolgenden Jahre publicirte Martius seine schon erwähnte Monographie, in welcher er gleichfalls dem Cathartin abführende Eigenschaften abspricht und dasselbe für ein Gemisch der verschiedensten Substanzen (Basen, Säuren, Bitterstoff, Farbstoff, Zucker etc.) erklärt. Aus dem Bleiacetatniederschlag erhielt er wie Lassaigne und Feneulle durch Extraction mit Alkohol einen gelben Farbstoff, der jedoch nicht rein war, sondern gemischt mit einer braunen harzartigen Substanz. Den gelben Körper hielt er

1) Arch. d. Pharmacie. Bd. 105. Heft 3.
2) Meletemata de Sennae follis. Dorport 1856.

Digitized by Google

für identisch mit Chrysophansäure und nach vielen Versuchen gelang es ihm, denselben in folgender Weise rein darzustellen. 2 kg Blätter wurden mit verdünnter Sodalösung 24 Stunden digerirt, dann filtrirt und das Filtrat mit Schwefelsäure versetzt. Nach einigen Stunden setzten sich blassrothe Krystalle von Gyps ab. Diesem Niederschlage konnte, nachdem er getrocknet worden war, mittelst Aether ein goldgelber Farbstoff entzogen werden. Der Aether hinterliess beim Verdunsten ein gelbes Pulver, welches beim Zusatz von Alkali sich roth färbte. Martius hält dieses Pulver für ein Gemisch von Chrysophansäure mit Phäoretin und Aporetin. Nach Abtrennung der beiden letztgenannten Körper erhielt er die Chrysophansäure rein, aber in so geringer Menge, dass er sie nicht analysiren, sondern nur einige Reactionen damit anstellen konnte. Er meint, dass die Chrysophansäure, obwohl sie nur in so geringer Menge vorhanden ist, dennoch die einzige wirksame Substanz der Sennesblätter ist, dass das Cathartin dem Sennabitter der meisten Autoren entspricht, und dass das Chrysoretin von Bley und Diesel ein Gemisch von Fett, Chrysophansäure und Phäoretin ist. Durch Behandeln der Blätter mit absolutem Alkohol kann nach ihm von dem activen Principe nichts extrahirt werden.

Sawicky[1]) behandelte den wässrigen Aufguss der Blätter mit neutralem Bleiacetat und fand, dass dadurch die wirksame Substanz niedergeschlagen wird. Der mit Schwefelwasserstoff zersetzte Niederschlag wurde mit Alkohol ausgezogen, wobei das abführende Princip in den Alkohol in toto überging. Aus dem beim Verdunsten des Alkohols verbleibenden Rückstand liess sich durch Mischen mit calcinirter Magnesia ein sehr actives, in Wasser lösliches, in Alkohol aber unlösliches Magnesiasalz von stark abführenden Eigenschaften gewinnen. Danach ist also das active Princip der Sennesblätter eine organische Säure, welche im freien Zustande in Alkohol leicht löslich ist, deren Erdalkalisalze jedoch absolut unlöslich in Alkohol sind. In den Blättern ist diese Säure an Magnesia und Kalk gebunden. Chrysophansäure vermochte Sawicky in den Blättern nicht nachzuweisen.

Baumbach[2]) gab der abführenden Säure den Namen Cathartinsäure. Er behandelte die Blätter mit oxalsäurehaltigem Alkohol und setzte dadurch die Cathartinsäure in Freiheit, so dass dieselbe

1) Quaedam de efficaci foliorum Sennae et radicis Rhei substantia disquisitiones. Inaug.-Dissert. Dorpat 1857.

2) Quaedam de efficaci foliorum Sennae substantia disquisitiones. Inaug.-Dissert. Dorpat 1858.

Digitized by Google

den Alkohol übergehen konnte. Aber auch so gelang es nicht, Säure chemisch rein zu bekommen; es verblieb vielmehr bei der rbrennung stets eine kalihaltige Asche. 15 Gran der Säure hatten e deutlich abführende Wirkung auf Menschen. Wurde eine wässrige sung der Säure mit Schwefelsäure erwärmt, so entstand eine lkige Trübung. Bei der Trommer'schen Probe trat schwache duction ein.

Fudakowski[1]) zog die Blätter mit salzsäurehaltigem 75 proc. kohol im Verdrängungsapparate aus und dunstete den Auszug zu tractconsistenz ein. Beim Zusatz einer alkoholischen Ammoniakung fiel cathartinsaurer Kalk mit brauner Farbe aus. Beim Trockn an der Luft ging die braune Farbe in Schwarz über. Diese bstanz war löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Aether l hatte abführende Eigenschaften.

Kubly[2]) wiederholte die Versuche seiner Vorgänger und fügte ige neue hinzu, aus denen hervorgeht, dass die Cathartinsäure ein loider Körper ist. Zur Darstellung der Säure verdampfte er das ssrige Infus im Vacuum zur Syrupsconsistenz und schlug daraus rch Vermischen mit der gleichen Menge Alkohol Schleim und unganische Salze nieder. Die nach dem Absetzen klare Lösung wurde rirt und mit einem Ueberschuss von Alkohol niedergeschlagen. r Niederschlag wurde wieder in Wasser gelöst und von Neuem Alkohol niedergeschlagen etc. Der durch mehrmaliges Auflösen l Wiederausfällen gereinigte Niederschlag wurde in Wasser gelöst l mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt, wodurch eine braungelbe kige Fällung von Albuminsubstanzen hervorgerufen wurde. Zum trat wurde von Neuem Salzsäure gesetzt, bis dieselbe keinen derschlag mehr hervorrief. Der letzte Niederschlag wurde dann heissem Alkohol gelöst, mit Aether wieder ausgefällt und im cuum über Schwefelsäure getrocknet. Die so erhaltene Cathartinre ist ein schwarzer unkrystallisirbarer Körper. Auf der Zunge sie zuerst geschmacklos, später sauer und adstringirend. Sie ist z unlöslich in Aether, absolutem Alkohol und in Wasser, leicht lich dagegen in verdünntem Alkohol. Aus ihrer Lösung in letztnanntem Mittel kann dieselbe theilsweise durch Mineralsäuren in unen Flocken niedergeschlagen werden. Organische Säuren fällen weniger gut und Gerbsäure gar nicht. Sie ist löslich in Alkalien

1) Disquisitiones pharmacologicae de Senna. Inaug.-Dissert. Dorpat 1859.
2) Ueber das wirksame Princip und einige andere Bestandtheile der Sennester. Inaug.-Dissert. Dorpat 1865.

Digitized by Google

und kann aus diesen Lösungen durch Säuren unverändert niedergeschlagen werden. Beim Kochen mit Schwefelsäure oder Salzsäure zerfällt sie in Zucker und einen neuen, Cathartogensäure benannten Körper. Letzterer hat einen adstringirenden Geschmack, krystallisirt nicht, ist unlöslich in Wasser und Aether, löslich dagegen in Alkohol und reagirt auf Lackmuspapier wie eine schwache Säure. Aus der alkoholischen Lösung kann die Cathartogensäure durch Säuren niedergeschlagen werden. Abführende Eigenschaften kommen auch ihr zu. Die Cathartinsäure ist nach Kubly also eine glykosidische Säure, enthält Stickstoff und Schwefel und kommt in den Sennesblättern an Kalk und Magnesia gebunden vor.

Bei der Zersetzung erhielt Kubly:

65,885 Proc. Cathartogensäure
und 34,115 » Zucker.

Kubly untersuchte auch den Farbstoff der Sennesblätter, indem er ihn mit Aether auszog und dann reinigte. Aus 3—4 kg Blätter erhielt er 0,4 g desselben in Gestalt eines amorphen gelben Pulvers. Die Reactionen dieser Substanz sind fast dieselben wie die der Chrysophansäure. Kubly gibt ihr die Formel $C_{10}H_5O_4$.

Ran[1]) erhielt einen Körper in Gestalt feiner Nadeln, wenn er die wässrige Abkochung der Blätter mit Bleiacetat ausfällte, das Filtrat entbleite und das getrocknete Schwefelblei mit Aether auszog. Er nennt seine Substanz Sennin und fand, dass sie in Dosen von 0,3—0,4 g abführende Eigenschaften besitzt. Sie ist unlöslich in heissem und kaltem Wasser.

Kubly[2]) hat das Sennin ebenfalls dargestellt und gefunden, dass es lediglich aus Schwefel und einer kleinen Menge Bitterstoff besteht.

Später gaben Bourgoin und Bonchut[3]) an, dass das active Princip der Sennesblätter aus mehreren Substanzen besteht, nämlich aus Chrysophansäure (in sehr geringer Menge), aus Cathartinsäure und einem dritten nicht näher untersuchten Körper, welcher im sogenannten Cathartin enthalten ist.

Weiter untersuchte Keussler[4]) den Farbstoff der Sennesblätter, welchen er in derselben Weise wie Kubly darstellte. Aus dem

1) American Journal of Pharmacy. 1866.

2) Vierteljahrschr. f. prakt. Pharm. Bd. XVII.

3) Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie. 1871. S. 820.

4) Untersuchung der chrysophanartigen Substanz der Sennesblätter und der Frangulinsäure nebst Vergleichung derselben mit der Chrysophansäure des Rhabarbers. Inaug.-Dissert. Dorpat 1879.

Digitized by Google

wässrigen Infuse schlug er Schleim, Salze und Cathartinsäure mit Alkohol nieder und schüttelte das Filtrat mit Aether, bis es von Farbstoff frei war. Er hält den durch Verdunstung des Aethers gewonnenen gelben Körper für identisch mit der Chrysophansäure. Er glaubt weiter, dass auch Chrysarobin in den Blättern enthalten sei.

Die Angaben von Kubly über die Cathartinsäure sind in alle Lehrbücher übergegangen, stehen aber keineswegs absolut fest und lassen der Vermuthung Raum, dass er es mit keiner einheitlichen Substanz, sondern mit einem Gemenge zu thun gehabt hat. Daher war eine nochmalige Untersuchung der Senna auf ihren wirksamen Bestandtheil gerechtfertigt.

Bei meinen ersten Versuchen, die Cathartinsäure darzustellen, wurden Blei, Kalk, Kupfer und Natron zur Ausfällung derselben benutzt; es fand sich jedoch stets, dass dabei eine stickstoffhaltige Substanz resultirte. Zuletzt wurde Baryt zur Fällung angewandt und dabei eine ziemlich reine Substanz erhalten. Die Methode der Darstellung im Einzelnen ist folgende.

Die Fol. sennae spiritu extracta des Handels werden mit verdünnter Schwefelsäure angefeuchtet, dann verschiedene Male erst mit kaltem und dann mit warmem Alkohol ausgezogen und die vereinigten Auszüge unter Umrühren allmählich mit reichlichen Mengen einer warm gesättigten Lösung von Barythydrat versetzt, so lange noch ein flockiger Niederschlag entsteht, der schliesslich einen dicklichen Brei bildet. Dieser wird zum Abtropfen auf ein Filter gebracht, sodann mit kaltem Wasser gut ausgewaschen und schliesslich mit letzterem in ein Glas gespült und ein Strom von Kohlensäure hindurchgeleitet. Nach längerer Einwirkung des letzteren wird die Flüssigkeit vom Niederschlag abfiltrirt und beide gesondert untersucht.

Die Cathartinsäure findet sich zum Theil in dem Filtrat, zum Theil im Filterrückstand. Der letztere liefert nach dem Zersetzen mit Schwefelsäure ein dunkelgelb gefärbtes Filtrat. Dasselbe wird zunächst wiederholt mit Aether geschüttelt, um den weiter unten beschriebenen, infolge einer geringen Zersetzung der Cathartinsäure gebildeten gelben Farbstoff zu entfernen. Sodann wird die Flüssigkeit mit Bleicarbonat oder besser vorsichtig mit Bleioxyd bei gelinder Wärme neutralisirt oder schwach alkalisch gemacht und nach dem Filtriren mit so viel Alkoholäther versetzt, dass ein ansehnlicher Niederschlag entsteht. Die abfiltrirte Flüssigkeit fällt man nun mit einer grösseren Menge Alkoholäther aus, sammelt den entstandenen Niederschlag von cathartinsaurem Blei auf einem Filter, wäscht mit Alkohol aus und trocknet im Vacuum über Schwefelsäure.

Digitized by Google

In dem Alkoholäther bleiben ansehnliche Mengen von Cathartinsäure zurück, weil das neutrale cathartinsaure Blei sich bei der Fällung in ein basisches und ein saures Salz spaltet, welches letztere nicht gefällt wird.

Zur Darstellung des Baryumsalzes versetzt man die durch Zersetzen der Baryumverbindung erhaltene schwefelsäurehaltige Lösung statt mit Blei mit Barythydrat und filtrirt. Die neutrale Flüssigkeit wird durch Alkohol selbst nach Zusatz von Aether nur sehr schwer gefällt. Man übersättigt sie daher mit Barytwasser, wonach die Fällung leicht erfolgt. In dem Filtrat von dem mit CO_2 behandelten ursprünglichen Barytniederschlag sind noch grosse Mengen von Cathartinsäure enthalten. Man kann dieselben mit Bleiessig ausfällen, den Niederschlag in wenig Wasser vertheilen, mit Schwefelsäure zersetzen, aus dem Filtrat durch einen Ueberschuss von Barythydrat die Cathartinsäure fällen und dann diesen ausgewaschenen Niederschlag weiter, wie oben angegeben, zur Gewinnung des Blei- oder Barytsalzes behandeln.

Auf diese Weise geht allerdings leicht eine recht grosse Menge der wirksamen Substanz verloren, wofern man nicht die einzelnen Filtrate und Niederschläge immer von Neuem auf Cathartinsäure verarbeitet. Indessen ist dies doch die beste Art, um eine reine Substanz zu erhalten. Wichtig ist bei obigem Darstellungsverfahren, dass die die active Substanz enthaltenden Lösungen niemals eingedampft oder auch nur erhitzt zu werden brauchen, denn es wurde durch besondere Versuche festgestellt, dass beim Eindampfen der Cathartinsäure sowohl in saurer als in alkalischer Lösung, ja selbst bei ganz neutraler Reaction Zersetzung eintritt. Auch die Anwendung von Schwefelwasserstoff ist zu meiden, weil der Schwefelgehalt der Kubly'schen Cathartinsäure wahrscheinlich dieser Quelle entstammte.

Die im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Präparate haben folgende Eigenschaften. Das cathartinsaure Blei ist eine unkrystallisirbare bröcklige Masse von graugelber Farbe. Die bleiarme Verbindung ist in Wasser leicht, die basische nach Maassgabe des Bleigehaltes schwer oder gar nicht löslich. Das neutrale Salz zerfällt beim Behandeln mit Wasser in eine saure und eine basische Verbindung. Ein ähnliches Verhalten zeigt das Baryumsalz, welches feste, auf dem Bruch fast schwarz aussehende Massen bildet, die beim Zerreiben ein schön gelbrothes Pulver liefern.

Die Salze sind bei völliger Reinheit vollständig stickstoff- und schwefelfrei und der gegentheilige Befund von Kubly hängt von Verunreinigungen ab.

Digitized by Google

Entfernt man aus den Salzen das Blei oder Baryum durch Schwefelsäure, so erhält man eine klare, aber gelbbraun gefärbte Lösung der freien Säure. Ist die letztere noch unverändert, so darf die Lösung beim Schütteln mit Aether an diesen keinen Farbstoff abgeben.

Die mit kohlensaurem Natron neutralisirte Lösung der Säure bewirkte bei Kaninchen etwa binnen einer Stunde heftige Diarrhoe, welche mehrere Stunden anhielt und nach einer grossen Gabe des Giftes mit dem Tode endete. Bei der Section fand sich Hyperämie des Magendarmkanals. Der Urin gab mit Kalilauge Rothfärbung. Nach der subcutanen Application sowie nach der Injection ins Blut trat an Kaninchen keine Wirkung ein.

Wird die Lösung der Cathartinsäure oder eines ihrer Salze einige Minuten lang mit einer verdünnten Mineralsäure gekocht, so trübt sich die klare Flüssigkeit und lässt schliesslich einen gelbbraunen Bodensatz fallen, dem fast stets von vornherein eine schwärzliche Masse beigemengt ist, welche beim stärkeren Kochen, noch bevor die Spaltung der Cathartinsäure vollendet ist, sehr zunimmt, sich klumpig zusammenballt und schliesslich das einzige in Wasser unlösliche Spaltungsproduct bildet. Es enthält unter Anderem die Cathartogensäure von Kubly. In der filtrirten Lösung findet sich eine Zuckerart, welche Fehling'sche Lösung reducirt, aber durch Bierhefe nicht in Gährung versetzt werden könnte. Auch beim Kochen mit Kalilauge erfährt die Cathartinsäure eine Zersetzung, wobei eine flockige, colloide Masse auftritt.

Das bei der Spaltung mit Säuren entstehende, wenig lösliche, gelb oder schwärzlich gefärbte Spaltungsproduct wird abfiltrirt und der Rest durch Schütteln mit Aether der Flüssigkeit entzogen und dieser abdestillirt. Man behandelt die vereinigten Antheile der rothen Substanz mit ein wenig Natriumcarbonatlösung, filtrirt, fällt mit Salzsäure, wäscht den Niederschlag auf einem Filter mit Wasser aus und löst ihn in Alkohol. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterbleibt eine dunkelbraune, aber nicht homogen gefärbte, amorphe, in Wasser unlösliche Substanz, welche aus verschiedenen Bestandtheilen zusammengesetzt ist. Behandelt man dieselbe mit Aether, so geht ein ziemlich rein gelb gefärbter Körper in Lösung, der auch in den Filtraten von dem durch Salzsäure in der alkalischen Lösung gebildeten Niederschlag in geringer Menge enthalten ist. Aber auch diese ebenfalls amorphe Substanz, die sich in Alkalien leicht mit rother Farbe löst, scheint noch keine einheitliche Verbindung zu sein und erleidet namentlich bei Einwirkung von Säuren in der Hitze noch weitere Veränderungen.

Digitized by Google

Aus diesen Resultaten kann geschlossen werden, dass die Cathartinsäure sich jenen Farbstoffglykosiden anschliesst, wie sie auch in der Rhabarber und in der Faulbaumrinde vorkommen. Die glatte Spaltung durch Säuren in Zucker und den gelben Farbstoff gelingt nicht, weil dabei eine ganze Reihe von intermediären Producten gebildet wird, und bei stärkerem Erhitzen mit concentrirten Säuren der Farbstoff selbst mit in die Zersetzung hineingezogen wird. Nach vorläufigen Versuchen wird man vielleicht mit der Spaltung durch Kali besser zum Ziele gelangen.

Die gefärbten Spaltungsproducte scheinen in näherer Beziehung zu den Bestandtheilen des käuflichen Chrysarobins zu stehen. Im letzteren findet sich eine hellgelb gefärbte Substanz, welche durch Waschen des in Aether löslichen Antheils des käuflichen Präparates mit sehr verdünnter Kalilösung und Umkrystallisiren aus einem heissen Gemisch von Alkohol und Chloroform gewonnen werden kann. Sie hat ähnliche Eigenschaften wie das Chrysarobin, unterscheidet sich aber von diesem dadurch, dass sie in der Lösung in starker Kalilauge beim Durchleiten von Luft nicht in Chrysophansäure übergeht.

Kocht man diese Substanz oder das Chrysarobin einige Minuten lang mit einem Ueberschuss von Fehling'scher Kupferoxydlösung, übersättigt dann mit Salzsäure und schüttelt die Flüssigkeit mit Aether, so geht in diesen ein Farbstoff über, der in der ätherischen Lösung in durchfallendem Lichte schön grün erscheint und im auffallenden eine intensive prachtvoll rothe Fluorescenz zeigt, ganz nach Art des Chlorophylls. Auch die Absorptionsbänder der sehr verdünnten Lösung sind denen des Chlorophylls ähnlich. Doch bildet sich aus dem Chrysarobinbestandtheil nur eine kleine Menge dieses Farbstoffes, dagegen entsteht der Hauptmasse nach bei jener Behandlung mit alkalischer Kupferoxydlösung eine dunkel, aber rein rothbraun gefärbte, in Säuren, Alkalien und anderen Lösungsmitteln fast ganz unlösliche Substanz, welche nur von siedendem Chloroform und Essigäther in Spuren mit violetter Farbe aufgenommen wird.

Wenn man die in Wasser unlöslichen Spaltungsproducte der Cathartinsäure in derselben Weise mit Fehling'scher Lösung kocht, so erhält man bisweilen eine ätherische Lösung, welche neben dem gelben Farbstoffe die grüne Substanz enthält, welche sich durch ihre intensive Fluorescenz auf das Deutlichste kund gibt, selbst wenn sie nur in Spuren vorhanden ist. Ueber das Verhältniss dieser Substanz zur Cathartinsäure konnte bisher nichts Bestimmtes ermittelt werden.

Die gelben Anthracenderivate, welche direct oder als Spaltungs-

Digitized by Google

producte von Glykosiden bisher aus der Senna, dem Rhabarber und der Faulbaumrinde dargestellt worden sind, namentlich die Chrysophansäure, das Emodin (Frangulinsäure), und andere noch nicht chemisch näher charakterisirte Substanzen, wirken alle in geringerem oder stärkerem Grade reizend an den Applicationsstellen und daher abführend, wenn sie in den Darm gelangen. Die colloiden Glykoside derselben, darunter besonders die Cathartinsäure, zeigen die abführende Wirkung in sehr verstärktem Grade, weil sie schwer resorbirbar sind und deshalb leicht in die tieferen Partien des Darmes gelangen können. Daher sind auch die intermediären Spaltungsproducte der Cathartinsäure, mit denen es unter anderen Kubly zu thun hatte, ebenfalls wirksam.

Eine elementaranalytische Untersuchung der Cathartinsäure wird mancherlei Schwierigkeiten bieten, besonders weil sie in freiem Zustande so leicht zersetzlich ist, und weil ihre Salze nicht leicht anders als ein Gemenge von neutralen und basischen Verbindungen erhalten werden können.

Das Hauptresultat vorliegender Untersuchung ist in dem Nachweis zu suchen, dass die Cathartinsäure sich ohne jede Zersetzung und Beimengung von Zersetzungsproducten darstellen lässt und dass sie eine schwefel- und stickstofffreie Verbindung eines jedenfalls zu den Anthracenderivaten gehörenden gelben Farbstoffes mit einem wahrscheinlich colloiden Kohlehydrat bildet.

Digitized by Google

VIII.

Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.

Ueber die cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreïns.

Von

Dr. W. van der Heide.[1])

Unter den eigenthümlichen Wirkungen, welche die Digitalis hervorbringt, hat ihre sogenannte cumulative Wirkung schon lange die Aufmerksamkeit der Aerzte rege gemacht. Zahlreiche Beobachtungen am Krankenbette haben gelehrt, dass bisweilen nach der Anwendung kleiner Dosen dieses Mittels Erscheinungen auftreten, welche so heftig sind, dass man den Eindruck bekommt, als ob auf einmal eine viel grössere Dosis, wie die angewendete, zur Wirkung gekommen wäre.

Withering, welcher bekanntlich zuerst die harntreibende Wirkung der Digitalis hervorhob und gleichzeitig mit Cullen ihre pulsvermindernde Wirkung constatirte, hat schon diese eigenthümliche Erscheinung beobachtet.

Die meisten Autoren[2]) aus früherer und späterer Zeit stimmen Withering vollkommen bei. Aus ihren Mittheilungen ergibt sich,

---

1) Auf Anregung des Herrn Professor Stokvis habe ich gemeint, obengenannte Arbeit, meine Inauguraldissertation, welche 1883 in holländischer Sprache veröffentlicht wurde, umzuarbeiten und auch weiteren Kreisen zugänglich machen zu müssen. Es sei mir hier gestattet, meinem hochgeschätzten Lehrer, Professor Stokvis, und seinem Assistenten, Herrn Binnendyk, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die mir von ihnen bei meinen Untersuchungen gewährte Hülfe und Leitung.

2) Kluyskens, Matière médicale pratique. I. Vol. p. 80. 1824. III. Vol. p. 48. 1826. — Bouchardat et Sandras, Bulletin général de therapeutique. 1845. T. 28. p. 64. — Pereira, De beginselen der Materia medica en der Therapie. 2. deel 1849. p. 399 en 400. — Traube, Ges. Beiträge zur Pathologie und Physiologie. Bd. III. S. 222. 1878. — Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1878. S. 516. — Husemann, Arzneimittellehre. 1874. S. 107. — Gubler, Leçons de thérapeutique. 2. édition. 1880. p. 383.

Digitized by Google

dass man im Grunde unter der sogenannten cumulativen Wirkung der Digitalis zwei Reihen von Erscheinungen versteht. Die eine Reihe bezieht sich auf den Puls, welcher nach wiederholten kleinen Dosen auf einmal eine viel grössere Verlangsamung zeigt, als man von der gegebenen Dosis erwarten würde, oder sich durch eine Unregelmässigkeit, Kleinheit und Beschleunigung auszeichnet, welche sonst gewöhnlich erst nach sehr grossen Dosen auftritt (das sogenannte 3. Stadium, Traube's).

Die zweite Reihe besteht aus Erscheinungen — Schwindel, Uebelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schlaflosigkeit — welche auf eine heftige Affection des centralen Nervensystems hindeuten und bisweilen den Tod verursacht zu haben scheinen.

Dass man die Erklärung dieser beiden eigenthümlichen, äusserst schnell eintretenden Symptomenreihen in einer Anhäufung der Bestandtheile der Digitalis im Organismus gesucht hat, zeigt schon der Name. Eine klare Vorstellung über die Art und Weise dieser Anhäufung wird aber unter den älteren Autoren meistens vermisst.

Nur Gubler spricht sich entschieden dahin aus, dass das verabreichte Mittel wirkungslos und in einer Falte der Intestinalschleimhaut versteckt längere Zeit zurückbleiben könne, um dann plötzlich zur Auflösung und Resorption zu kommen und so seine Wirkung zu äussern. Dieser Autor unterscheidet indessen diese Anhäufungsweise durch verhinderte oder verzögerte Resorption von der wahren cumulativen Wirkung der Digitalis, weshalb er dann auch die letzte als eine „Accumulation d'action", die erste als eine „Accumulation de doses" bezeichnet. Es versteht sich nun von selbst, dass verzögerte und verhinderte Resorption unter allerlei Bedingungen bei allen Heilmitteln vorkommen kann, wenn auch auf nicht so einfach naiver Weise, wie sich dies Gubler denkt, und Schmiedeberg hat gewiss ganz besonders zur Klärung der Begriffe beigetragen, als er in einer seiner jüngsten Arbeiten die cumulative Wirkung der Digitalis der Schwerlöslichkeit und der schweren Resorbirbarkeit der Digitalisstoffe zuschrieb. Es entsteht nun die Frage, inwieweit der Erklärungsgrund Schmiedeberg's, dessen diesbezügliche Arbeit wir erst, als untere Untersuchungen fast abgeschlossen waren, kennen lernten, das Richtige trifft. Berücksichtigt man den Umstand, dass das Bestehen der cumulativen Wirkung der Digitalis und ihrer Bestandtheile sich hauptsächlich aus Beobachtungen am Krankenbett ergeben hat, so wirft sich die Frage auf, inwieweit der Zustand des Kranken (Resorption, Herz) in diesen pathologischen Fällen zum Auftreten der charakteristischen Erscheinungen beigetragen hat. Unwill-

Digitized by Google

kürlich knüpft sich daran die weitere Frage, ob nämlich beim gesunden Menschen und beim Thiere dieselbe Wirkung eintritt, und ob man vielleicht nicht zu voreilig diese Wirkung dem Mittel selbst zugeschrieben hat.

Die, wie Husemann [1]) meldet, wenig zahlreichen Beobachtungen bei gesunden Menschen scheinen nun wirklich zu beweisen, dass die cumulative Wirkung sich auch bei Gesunden vorfindet und also dem Mittel selbst zukommt; so trat der Anfang dieser Wirkungen in charakteristischer Weise in den Selbstversuchen Stadion's hervor, in welchen er, ebenso wie Saunders, Homolle u. A., Digitalin anwendete, während Görz mit Digitaleïn experimentirte. Erwähnen wir noch W. Hutchinson, der wahrscheinlich der Erste gewesen ist, welcher an sich selbst Experimente angestellt hat, und besonders Alphonse Mégevand [2]), welcher in seinen Selbstversuchen die Störungen von Seiten des centralen Nervensystems beim Aussetzen des Mittels bald verschwinden sah, während diejenigen des Pulses ziemlich lange anhielten. — Wenn es also einerseits festzustehen scheint, dass den Digitalisstoffen eine cumulative Wirkung sowohl beim kranken Menschen, wie auch beim gesunden zukommt, so nimmt es andererseits um so mehr Wunder, dass einzelne Autoren eine derartige Wirkung nicht nur als recht selten vorkommend betrachten, sondern selbst eine Gewöhnung des Körpers an dieses Mittel annehmen. Erwähnen wir: Pereira, l. c. p. 400, Traube, Ges. Beiträge zur Pathologie und Therapie. 1878. Bd. III. S. 220 und Winogradoff, Ueber die Einwirkung des Digitalin auf den Stoffwechsel etc. Virchow's Archiv. Bd. XXII. S. 473. — Nach ihrer Auffassung ist nicht allein die Furcht vor dieser eigenartigen Wirkung eine sehr übertriebene, sondern das Bestehen einer cumulativen Wirkung selbst wird von einigen unter ihnen (Traube und besonders Winogradoff) angezweifelt, und die Accommodation des Organismus an dieses Mittel als ein unanfechtbares Factum dargestellt. Sie zählen die Digitalisstoffe ganz ruhig zu denjenigen Substanzen, an welche sich der Organismus des Menschen und des Thieres dergestalt gewöhnen kann, dass schliesslich grosse Quantitäten, welche in einem normalen Organismus eine Reihe von gefährlichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen würden, auf Grund der Accommodation ohne Nachtheil vertragen werden.

Es ist nun leicht ersichtlich, dass weder die Beobachtungen am

1) Handbuch der ges. Arzneimittellehre. 1874. S. 918.

2) Action de la digitale et de la digitaline, thèse de Paris. 1872. p. 61 u. f.

Digitized by Google

Krankenbett, noch diejenigen beim gesunden Menschen uns eine genügende Aufklärung über die cumulative Wirkung darbieten können, da die Darreichung der Digitalis in beiden Fällen selbstverständlich unmittelbar ausgesetzt wird, sobald diejenigen Vergiftungserscheinungen auftreten, welche den Anfang dieser eigenthümlichen Wirkung darstellen. Wenn einmal solche Erscheinungen aufgetreten sind, so wird der Mensch weder sich selbst, noch Andere den Gefahren aussetzen wollen, welche die Folge eines fortgesetzten Gebrauches dieses Mittels sein könnten. Es bleibt also nur das Thierexperiment übrig, um uns über die hier obliegenden Verhältnisse aufzuklären. In dieser Hinsicht nun hat die Literatur, soweit sie uns bekannt ist, fast keine Untersuchungen aufzuweisen. Wir kennen nur eine nach unserer Meinung recht unvollständige Versuchsreihe von Mégevand. Daraus kann aber diesem Autor nicht zum Vorwurf gemacht werden, da es ihm hauptsächlich darauf ankam, den Einfluss einer langsamen Digitalisvergiftung auf die histologische Structur des Herzmuskels zu eruiren. Unter diesen Umständen schien uns der Versuch in jeder Hinsicht gerechtfertigt, um durch eigene Thierexperimente die Frage über die cumulative Wirkung der Digitalis der Lösung näher zu bringen. Dazu war es nothwendig, bei den Experimenten den wirksamen Bestandtheil der Digitalis, das Digitalin, selbst anzuwenden. Die Unreinheit und Verschiedenheit der verschiedenen Handelspräparate, die grosse Schwierigkeit, die einzelnen Digitalissubstanzen (Digitoxin, Digitalin, Digitaleïn) in genügender Quantität rein zu erhalten, führten zu dem Entschlusse, nebst den Experimenten mit Digitalin auch solche mit Helleboreïn anzustellen. Es leitete uns dabei zu gleicher Zeit die Ueberlegung, dass das Helleboreïn, der wirksame Bestandtheil der Helleborusarten, welcher, wie sich aus den zahlreichen Untersuchungen Marmé's u. A. ergibt, in seinen physiologischen Eigenschaften mit dem Digitalin fast vollkommen identisch ist, sich andererseits vor demselben durch seine Krystallisirbarkeit und besonders durch seine grosse Löslichkeit in Wasser ganz vortheilhaft auszeichnet, und dass die Literatur über die Frage, ob dem Helleboreïn ebenso gut wie dem Digitalin eine cumulative Wirkung zukommt, fast ganz schweigt.

I. Die Wirkung des Digitalins und Helleboreïns auf die Körpertemperatur.

Bevor wir nun zur Mittheilung unserer Experimente über die cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreïns schreiten, müssen

Digitized by Google

wir erst eine andere Frage zu erledigen versuchen, welche sich im Laufe unserer Untersuchungen unwillkürlich uns aufgedrängt hat. Wir meinen die Frage nach dem Einfluss, welchen das Digitalin und Helleboreïn auf die Körpertemperatur ausüben. Wir sahen doch nach jeder subcutanen Injection dieser Stoffe sowohl beim Hunde als beim Kaninchen immer eine *Erhöhung der Temperatur* auftreten, während weder die innerliche Anwendung dieser Substanzen, noch die Anwendung derselben per Rectum jemals eine Erhöhung hervorriefen. Dass beim Digitalin diese Steigerung der Temperatur, wenigstens in einem Theil der Fälle, der local reizenden Wirkung des Digitalins[1]) zugeschrieben werden muss und also als eine Entzündung aufzufassen sei, können wir kaum bezweifeln. Schon nach der ersten Digitalin-Injection war in unseren ersten, an einem Hunde angestellten Versuchen die Injectionsstelle äusserst schmerzhaft, und dies war auch bei jeder folgenden Injection der Fall. Nach der fünften subcutanen Injection zeigte sich am Rücken, an der Stelle einer der früheren Injectionen ein ziemlich ausgedehnter Abscess, welcher von mehreren anderen gefolgt wurde und längere Zeit nach dem Einstellen der Injectionen bestehen blieb. Die erhöhte Temperatur nach jeder Injection war in diesem Experiment ohne Zweifel der Ausdruck eines destructiven Entzündungsprocesses im subcutanen Bindegewebe und vielleicht auch in den tieferen Schichten der Haut, sodass dann auch nach der fünften subcutanen Injection trotz des Aussetzens des Digitalins noch während zwei Tagen eine Erhöhung der Temperatur beobachtet wurde. In den übrigen Versuchen schwand indessen die erhöhte Temperatur nach 24 Stunden ganz und gar. Der Verlauf dieser Temperatursteigerung war derart, dass sich meistens 3—5 Stunden nach der Injection die höchste Steigerung, welche im Maximum 2,8° bis 3,4° betrug, zeigte, welche 8—10 Stunden nachher wieder immer fast zur Norm zurückkehrte.

Die Temperatursteigerung nach subcutaner Injection des Digitalins in nicht toxischer Dosis ist zuerst von Otto beim Menschen genauer beobachtet. Aus seinen Beobachtungen deducirte er das Bestehen einer Wirkung des Digitalins auf das excito-calorische Centrum. Die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung wurde von Dr. Pel[2])

1) Die Reaction des Digitalisinfuses, in welchem wir das Digitalin lösten, und welche sich als sehr schwach alkalisch ergab, wenn es in der Apotheke zubereitet war, oder als sehr schwach sauer, wenn wir es selbst bereitet hatten, hat hierbei keine Bedeutung, denn es kommt ja einer Lösung von Digitalin in Glycerin und Wasser dieselbe reizende Wirkung zu.

2) Over de koortsverwekkende werking van Digitaline. Diss. 1876.

Digitized by Google

beim Menschen und Kaninchen experimentell geprüft. Da es ihm indessen weder nach innerlicher Darreichung, noch nach Injection des Digitalins in das Blut gelang, irgend welche Temperaturerhöhung zu constatiren, so schloss er per exclusionem nach vielen Controlexperimenten, dass ein Einfluss des Digitalins auf das wärmeregulirende Centrum nicht angenommen werden könnte und dass „eine Abhängigkeit des bei der subcutanen Injection eintretenden Fiebers von einer *eigenthümlichen Entzündung des subcutanen Zellgewebes* am meisten wahrscheinlich bleibt."

Die Frage, ob dem Digitalin neben dieser örtlich reizenden Wirkung nicht auch ein Einfluss auf das wärmeregulirende Centrum zukommt, ist damit aber noch nicht erledigt, besonders weil in den Experimenten Pel's Dosen zur Anwendung kamen, welche unserer Meinung nach bei directer Injection in das Blut gewiss als grosse, mehr oder weniger toxische Dosen beobachtet werden können. Es besteht ja die Möglichkeit, dass dasselbe Mittel in kleinen Dosen Reizung desselben centralen Apparates bewirken könnte, welches von grösseren Dosen desselben gelähmt wird.

Injection sehr kleiner Quantitäten in das Blut verursacht nur, wie aus folgenden Experimenten erhellt, keine Erniedrigung, sondern im Gegentheil eine Erhöhung der Temperatur.

Versuchsthier	Injection in V. jug.	Zeitverlauf nach der Injection	Temperaturerhöhung
Hund	1/2 mg Digitalin	1 Stunde 38 Min.	38,7—39,8° C.
"	" "	1 " 26 "	38,8—39,4° C.
Kaninchen	" "	" 55 "	39,5—40,4° C.
"	" "	2 " 15 "	39,5—40,2° C.

Wir lassen jetzt unsere Versuche mit Helleborein folgen. Wie gesagt tritt bei der internen Darreichung nicht toxischer Dosen keine Erhöhung oder Erniedrigung der Temperatur auf. Bei der subcutanen Injection sowohl, als bei der directen Injection in das Blut der Thiere dagegen immer eine Erhöhung der Temperatur. Mit Bezug auf die *subcutane Injection* erhellt dies aus folgenden Experimenten:

1. Einem Hunde (Körpergewicht 4200 g) werden zweimal 2 mg Helleborein in 1 ccm Aq. dest. subcutan injicirt. Nach der ersten Injection entsteht eine Temperaturerhöhung von 0,8° C. und nach der zweiten eine von 1,8° C. Infolge der grossen Schmerzhaftigkeit, welche sowohl während als nach der subcutanen Injection bei diesem Hunde auftritt, wird der Versuch bei Hunden nicht fortgesetzt. Die Kaninchen im Gegentheil zeigen diese Empfindlichkeit nicht.

Digitized by Google

2. Einem Kaninchen wird während längerer Zeit mit einzelnen Zwischenräumen von einem Tag jeden Tag 1 mg Helleboreïn in 1 ccm Aq. dest. subcutan injicirt.

Der zeitliche Verlauf der Temperatur gestaltet sich so, dass meistens 3—5 Stunden nach jeder Injection die Temperatur ihr Maximum erreicht hat. Nach Verlauf von 20—24 Stunden ist die Temperatur in den meisten Fällen ad normam zurückgekehrt; an einzelnen Tagen besteht aber noch eine geringe Erhöhung der Temperatur. Die Erhöhung schwankt zwischen 0,6 und 1,5° C. Steigen der Dosis bis 7 mg verursacht noch immer Temperaturerhöhung, welche jedoch obengenanntes Maximum von 1,5° C. nicht überschreitet.

3. Subcutane Injection von 2 mg Helleboreïn bei 2 Kaninchen hat unter denselben Verhältnissen in Bezug auf die Temperatur ungefähr denselben Effect wie Injection von 1 mg.

4. Subcutane Injection von 3 mg Helleboreïn bei einem Kaninchen verursacht nur Temperaturerhöhungen, welche zwischen 0,2 und 1° C. schwanken.

5. Nach täglicher Injection derselben Quantität (3 mg) während längerer Zeit mit einzelnen Zwischenräumen von einem Tag zeigt sich derselbe Verlauf der Temperatur wie nach Injection von 1 mg. Die Erhöhungen schwanken zwischen 0,3 und 2° C. Subcutane Injection der doppelten Dosis ruft regelmässig Temperaturerniedrigung (0,1—0,9° C.) hervor.

6. Nach subcutaner Injection kleiner Dosen, $2\frac{1}{2}$ und $1\frac{1}{4}$ mg, einige Male täglich treten auch Temperaturerhöhungen auf von mehr als 1° C. Der Verlauf der Temperatur ist hier aber derartig, dass das Maximum der Erhöhung in den meisten Fällen nach der letzten oder vorletzten Dosis jedes Tages auftritt, indem die Morgentemperaturen jedesmal um 0,4—0,9° C. höher sind wie die normale.

7. Subcutane Injectionen von 5, 6, 8, 10 und 14 mg veranlassen gewöhnlich nur sehr geringe Temperaturerhöhungen; in den meisten Fällen zeigt sich Erniedrigung.

8. Sobald nach wiederholten Injectionen kleinerer Gaben Helleboreïn eine Dosis angewendet wird, welche toxisch wirkt, gleichgültig wie gross oder wie klein diese auch sein möge, oder sobald auf einmal eine toxische Dosis injicirt wird, tritt immer Temperaturerniedrigung auf.

In allen diesen Experimenten constatirten wir in Bezug auf den localen Einfluss des Helleboreïns Folgendes: Niemals zeigte sich die Stelle der Injection schmerzhaft, oder wurde Abscessbildung der Haut beobachtet. Dennoch war die Haut bei der subcutanen Injection schwer abzuheben und es muss daher ein sehr langsamer, ohne die genannten Erscheinungen verlaufender Entzündungsprocess, welcher zur Infiltration des subcutanen Bindegewebes führt, angenommen werden.

Wir überzeugten uns zunächst, dass die Temperaturerhöhung vom Concentrationsgrade der injicirten Flüssigkeit unabhängig ist. Dies gilt ebenso für die Digitalinlösungen.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
Digitized by Google

Wir sahen in dem ersten unserer Versuche an einem Hunde (Körpergewicht 5000 g) nach Injection von 1 mg in 4 ccm Flüssigkeit (Inf. Digitalis und Aq. dest. āā) eine gleich intensive Temperaturerhöhung wie nach Injection von 2 mg in 1 ccm Inf. Digitalis. Dieses Resultat ist verständlich, wenn man bedenkt, dass bei verdünnten Lösungen durch raschere Resorption des Wassers im Vergleich zu der im Wasser zwar leicht löslichen, aber schwer diffundirbaren Substanz eine Concentration eintreten muss.

Wir untersuchten weiter *den Einfluss der subcutanen Injection verschiedener Quantitäten einer indifferenten Flüssigkeit auf die Temperatur.*

Das Resultat dieser Versuche ist folgendes:

Quantität der Flüssigkeit	Temperaturerhöhung
Subcut. 1 ccm Aq. dest.	+ 0,1° C.
" 3 " " "	+ 0,7° C.
" 11 " " "	+ 1,2° C.

Eine grosse Quantität einer indifferenten Flüssigkeit ist also im Stande, beim Kaninchen die Temperatur zu erhöhen.[1]) Die Temperatursteigerung, welche nach subcutaner Injection von Helleborein in *kleinen* Quantitäten Flüssigkeit (2 ccm) auftritt, würden wir also hauptsächlich der local reizenden Wirkung dieses Mittels zuschreiben müssen, indem die Temperatursteigerung nach subcutaner Injection derselben Dosis Helleborein in *grossen* Quantitäten gewiss theilweise abhängig ist vom Volumen der Flüssigkeit.

Zur weiteren Controle der bei der subcutanen Injection obwaltenden verschiedenen Einflüsse haben wir noch auf die *Temperatur der eingespritzten Flüssigkeit* Rücksicht genommen. Einige Experimente, in welchen sowohl die Helleboreïnlösung als die indifferente Flüssigkeit im Augenblicke der Injection auf Körpertemperatur erhitzt waren, lehrten Folgendes:

Quantität Helleborein in Wasser auf Körpertemperatur	Temperatur-erhöhung	Quantität Wasser auf Körpertemperatur	Temperatur-erhöhung
Subcut. 1 mg in 11 ccm Aq. dest.	+ 1,2° C.	Subcut. 11 ccm Aq. dest.	+ 1,2° C.
" " " " " "	+ 1,2° C.	" " " "	+ 0,8° C.

1) Bei Hunden dagegen verursacht subcutane Injection einer ziemlich grossen Quantität einer indifferenten Flüssigkeit in 4 ccm Aq. dest. keine Erhöhung der Temperatur.

Digitized by Google

Die Temperaturerhöhung nach Injection grosser Volumina Flüssigkeit ist also unabhängig von der Temperatur der Flüssigkeit. Merkwürdig ist es aber, dass der zeitliche Verlauf der Temperaturerhöhung nach Injection der auf Körpertemperatur erwärmten Helleboreïnlösung sich etwas anders verhält, als derjenige nach Injection kalter Helleboreïnlösung und kalter oder warmer indifferenter Flüssigkeit. Im letzten Falle wird doch das Maximum der Temperaturerhöhung immer 3—5 Stunden, im ersten nicht eher als 7 Stunden nach der Injection erreicht. Der spätere Eintritt des Maximums unter diesen Umständen muss um so mehr Wunder nehmen, als in allen übrigen Versuchen ohne Unterschied das Maximum schon um die 3. bis 5. Stunde eingetreten war.

Das Resultat dieser Experimente ist also, *dass bei der subcutanen Injection keine andere temperaturerhöhende Wirkung des Helleboreïns zu bestehen scheint, als diejenige, welche von den reizenden Eigenschaften dieses Mittels und dem Volumen der eingespritzten Flüssigkeit abhängt.* Ob dem Helleboreïn daneben noch andere, direct die Temperatur erhöhende Wirkungen zukommen, könnte vielleicht durch Experimente entschieden werden, in welchen das Mittel direct in die Blutbahn gebracht wird. Hierbei ergibt sich aber ein anderer Uebelstand in der bedeutenden Herabsetzung der Temperatur, welche das Aufbinden der Thiere auf dem Experimentirbrett verursacht, und welche wir umsonst entweder durch Einpackung in Watte und wollene Decken oder durch Umkehren des Brettes, auf welchem das Thier sich befand, wegzuräumen versucht haben. Es blieb uns also nichts übrig, als in einem Theil unserer Experimente das Kaninchen vor dem Versuche so lange auf dem Brette verweilen zu lassen, bis die Temperatur eine constante geworden war, und nach dem Versuche noch einige Zeit darauf festgebunden zu halten, während in einem anderen Theil das Thier so kurz wie möglich auf dem Brett befestigt blieb.

Es folgen jetzt die in dieser Richtung angestellten Experimente:

1. In die Vena jugularis eines Kaninchens (Körpergewicht 1350 g) wird 1/4 mg Helleboreïn in 1 ccm Aq. dest. injicirt. Nur 11 Minuten verweilt das Thier auf dem Brett; dabei sinkt die Temperatur von 39,9 bis 38,9 ° C. Nachher steigt die Temperatur regelmässig an und hat 1 Stunde 19 Min. nach der Injection ihr Maximum, 40,7 ° C., erreicht. Die Erhöhung der Temperatur im Ganzen beträgt also 0,8 ° C.

2. Ein Kaninchen (Körpergewicht 1550 g), tüchtig in Watte und wollene Decken eingepackt, wird in der Rückenlage auf dem Brett festgebunden; 1 1/2 Stunden später ist die Temperatur gesunken von 39,7 bis 36,5 ° C. und bleibt constant. Injection in die V. jugul. von 1/4 mg Helleboreïn in 1 ccm Aq. dest. Indem das Thier jetzt auf dem Brett gebunden bleibt, zeigt sich nach einer vorhergehenden geringen Herabsetzung eine regelmässige Temperatursteigerung, welche 3/4 Stunde nach der Injection ihr Maximum, 37,3 ° C., erreicht hat. Die Erhöhung beträgt also

Digitized by Google

0,8 ° C. Nachdem nun mehr als eine halbe Stunde nach der letzten Beobachtung die Temperatur constant 37,3 ° C. bleibt, wird das Thier vom Brett entfernt und zeigt ungefähr 4 Stunden später eine Temperatur von 39,6 ° C.

3. Ein Kaninchen (Körpergewicht 1600 g), in Watte und wollene Decken eingehüllt, wird in der Rückenlage auf dem Brett aufgebunden; dann wird das Brett umgekehrt. Die Temperatur des Thieres ist 2 Stunden später von 40,1 auf 37,8 ° C. gesunken und bleibt dann constant. Nach der Injection von 1/4 mg Helleborein in 1 ccm Aq. dest. in die V. jugul. zeigt sich, indem das Thier auf dem Brett bleibt, erst eine geringe Herabsetzung, darauf eine regelmässige Steigerung der Temperatur, sodass diese 1 Stunde 36 Min. nach der Injection ihr Maximum, 38,6 ° C., erreicht hat. Die Erhöhung beträgt also 0,8 ° C.; später sinkt die Temperatur wieder in 2 Stunden 20 Min. bis 37,9 ° C. Das Kaninchen wird nun vom Brett entfernt und hat 3 Stunden 35 Min. später eine Temperatur von 40,1 °C.

4. Ein Kaninchen (Körpergewicht 1600 g), in Watte u. s. w. eingehüllt, wird in der Rückenlage auf das Brett gebunden. Unmittelbar nachher ist die Temperatur 38,2° C. und 3 Stunden 45 Min. später 36,7° C. In die V. jugul. wird 1 mg Helleborein in 1 ccm Aq. dest. injicirt. Während 1 Stunde 45 Min. nach der Injection bleibt die Temperatur constant 36,6 ° C., dann sinkt sie bis 36,3 ° C. Vom Brett entfernt hat das Kaninchen 2 Stunden 15 Min. später eine Temperatur von 38,9 ° C.

In den drei ersten Experimenten tritt nach jeder intravenösen Injection von 1/4 mg Helleborein eine Temperaturerhöhung auf von 0,8° C. Allein bemerken wir, dass die Zeit des Temperaturmaximums in den verschiedenen Experimenten eine andere ist. Diese Experimente machen nun wirklich den Eindruck, als ob kleine Dosen eine Temperaturerhöhung, grosse im Gegentheil eine Herabsetzung bewirken, als ob man es also bei kleinen Dosen mit einer Reizung, bei grossen Dosen mit einer Lähmung des excito-calorischen Centrums zu thun hätte. Dass man diesen wichtigen Schluss nicht ziehen kann ohne die nothwendigen Controlversuche, versteht sich von selbst. Demzufolge haben wir erstens das folgende Experiment angestellt:

In die V. jugul. eines Kaninchens (Körpergewicht 1350 g) wird 1 ccm Aq. comm. eingespritzt. Die Temperatur, welche während der Zeit (33 Min.), die das Thier auf dem Brett verlebt hat, von 39,8 auf 37 ° C. gesunken ist, steigt unmittelbar nach Entfernung vom Brett und hat 2 Stunden 47 Min. nach der Injection das Maximum 40 ° C. erreicht, eine Erhöhung also von 0,2 ° C., welche noch innerhalb der Grenzen der normalen Schwankungen fällt.

Aus diesem Experimente erhellt also, dass die Injection von 1 ccm Aq. in das Blut auf die Temperatur[1]) keinen Einfluss hat.

---

1) Bei einem Hunde (Körpergewicht 5000 g) war 19 Min. nach der Injection von 1/2 mg Digitalin in das Blut die Temperatur von 38,7 auf 39,5 ° C. gestiegen.

Digitized by Google

Eine zweite Reihe Controlversuche folgt jetzt:

1. In die V. jugul. eines Kaninchens (Körpergewicht 1650 g) wird 1 ccm einer Mischung von 11 ccm defibrinirten frischen Kaninchenblutes und 1 ccm Helleboreïn (0,3 proc. Lösung), also 1/4 mg Helleboreïn injicirt. Während des Aufliegens des Kaninchens auf dem Brett (11 Min.) sinkt die Temperatur von 38,8 bis 38,2 ° C. herab. Nach der Entfernung vom Brett steigt sie schnell an und erreicht 1 Stunde 30 Min. nach der Injection ihr Maximum 40 ° C, also eine Erhöhung von 1,2 ° C.

2. Experiment 1 wird an einem anderen Kaninchen (Körpergewicht 1600 g) wiederholt, aber ohne Helleboreïn. In die V. jugul. wird eingespritzt 1 ccm einer Mischung von 11 ccm Kaninchenblut und 1 ccm NaCl (0,6 proc.). Während des Aufliegens des Thieres auf dem Brett (9 Min.) bleibt die Temperatur (39,5 ° C.) fast unverändert. Nach Entfernung vom Brett steigt die Temperatur, so dass sie 1 Stunde 28 Min. nach der Injection ihr Maximum 40,3 ° C. erreicht hat, eine Erhöhung also von 0,8 ° C.

3. In die V. jugul. des Kaninchens (Experiment 2) werden eingespritzt 1 1/2 ccm einer Mischung von 11 ccm Kaninchenblut und 1 ccm Helleboreïn (0,3 proc.), also 3/8 mg Helleboreïn auf Körpertemperatur. Während des Aufgebundenseins des Kaninchens (9 Min.) sinkt die Temperatur von 39,8 auf 38,8 ° C. Das Thier wird unmittelbar nach der Operation entfernt; 1 Stunde 35 Min. nach der Injection hat die Temperatur ihr Maximum, 40,8 ° C., erreicht. Die Erhöhung beträgt also 1 ° C.

4. Experiment 3 wird beim Kaninchen vom Experiment 1 wiederholt, mit dem Unterschiede, dass statt des Helleboreïns 1 ccm NaCl (0,6 proc.) der Flüssigkeit beigemischt wird. Die Temperatur, welche während des Aufgebundenseins von 39,8 auf 38,6 ° C. gesunken ist, hat 1 Stunde 38 Min. nach der Injection ihr Maximum, 40,5 ° C., erreicht, so dass die Erhöhung 0,7 ° C. beläuft.

Auch an Hunden haben wir Experimente im gleichen Sinne angestellt:

1. Einem Hunde (Körpergewicht 5500 g) werden in die V. jugul. eingespritzt 4 ccm einer Mischung von 11 ccm frischen defibrinirten Hundeblutes und 1 ccm Helleboreïn (0,3 proc. Lösung), also 1 mg Helleboreïn auf Körpertemperatur. 1 Stunde 6 Min. nach der Injection ist die Temperatur von 38,9 bis 40,3 ° C. gestiegen, eine Erhöhung also von 1,4 ° C.

2. Einem anderen Hunde (Körpergewicht 4750 g) werden in die V. jugul. eingespritzt 4 ccm einer Mischung von 11 ccm Hundeblut und 1 ccm NaCl (10 proc., durch Versehen der Flüssigkeit beigemischt anstatt 0,6 proc.) auf Körpertemperatur. 1 Stunde nach der Injection hat die Temperatur (39,2 ° C.) ihr Maximum, 40 ° C., erreicht. Eine Erhöhung also von 0,8 ° C.

Injection von 1 ccm Aq. comm. in das Blut bei demselben Hunde erhöhte im Gegentheil innerhalb 1 St. 7 Min. die Temperatur um 0,4° C., die Temperatur blieb im Steigen und erreichte ihr Maximum, 1,2° C., erst 4 St. 37 Min. nach der Injection.

Digitized by Google

Wie man sieht, *tritt in allen Controlversuchen mit defibrinirtem Blut und NaCl-Lösung Erhöhung der Temperatur auf.* Unsere Hoffnung, dieselbe durch das Einspritzen sehr kleiner Quantitäten frischen defibrinirten gleichartigen Blutes ausschliessen zu können, ging nicht in Erfüllung. Der Verlauf dieser Erhöhung ist in allen Controlversuchen sowohl in Bezug auf die Zeit des Anfangs, als in Bezug auf die Zeit des Maximums der Temperatur vollkommen derselbe. Nur die Intensität der Temperaturerhöhung bietet einen constanten Unterschied dar. Nach Helleboreïneinspritzung ergibt sich in allen Versuchen die Temperatur[1]) um 0,3 bis 0,6° C. höher, als in den Controlexperimenten.

Wir wollen nicht behaupten, dass dieser Unterschied in der Intensität, so constant er auch auftritt, uns das Recht gibt, mit Bestimmtheit dem Helleboreïn und dem Digitalin eine directe temperaturerhöhende Wirkung zuzuschreiben; da die Intensität der Erhöhung alsdann mit der angewandten Dosis steigen müsste, während sie z. B. bei 3/8 mg geringer ist als bei 1/4 mgr. Es könnte aber vielleicht diese Dosis von 3/8 mg schon zu hoch sein, da wir ja nach 1 mg Herabsetzung der Temperatur auftreten sahen. Wie dem auch sei, so können wir aus unseren Experimenten nur schliessen, dass ein directer Einfluss des Helleboreïns und Digitalins auf die Körpertemperatur, obgleich nicht endgültig bewiesen, dennoch wahrscheinlich angenommen werden muss.

Der negative Erfolg der Einspritzung kleiner Mengen reinen Wassers in das Blut, der Umstand, dass die nach Injection defibrinirten Blutes auftretende Erhöhung der Temperatur, welche höchstwahrscheinlich durch eine sehr kleine Quantität Fibrinferment (M. Edelberg) verursacht worden ist, bei demselben Thiere immer intensiver ausfällt, wenn das Blut zu gleicher Zeit Helleboreïn enthält, der Umstand schliesslich, dass nach relativ grossen Dosen Herabsetzung der Temperatur auftritt, scheinen diesen Schluss rechtfertigen zu können. Es liegt uns noch ob, zu bemerken, dass die in diesen Experimenten beobachtete Erhöhung der Temperatur durchaus nicht als der Ausdruck eines sogenannten Wundfiebers aufzufassen ist; denn dazu tritt sie viel zu schnell auf. In den Experimenten bei den Hunden fehlte dieses Wundfieber nicht, aber die davon abhängige Temperaturerhöhung trat immer erst mehrere Stunden nach der Operation auf.

Aus allen unseren Versuchen ergibt sich übrigens mit Bestimmtheit, dass von einer cumulativen Wirkung bei den infolge der Digitalin- und Helleboreïninjectionen auftretenden Temperatursteigerungen keine Rede ist.

1) Die Temperatur wurde immer mit demselben Maximalthermometer in recto bestimmt und erst dann abgelesen, als sie vollkommen constant geworden war.

Digitized by Google

II. Die eigentliche cumulative Wirkung des Digitalins und Helleboreïns.

Die Versuche sind an Hunden und Kaninchen sowohl mit längere Zeit fortgesetzten kleinen Gaben als auch mit ein- oder zweimal verabreichten kleinen und grossen, sowie mit steigenden Dosen angestellt.

Bei Kaninchen kam ausschliesslich Helleboreïn subcutan zur Anwendung, in Lösungen von 0,1, 0,2, 0,3 Proc.; bei Hunden sowohl Digitalin wie Helleboreïn, in den Magen oder per rectum eingeführt, einige Male wurde auch Digitalin subcutan verabreicht, während von subcutaner Injection des Helleboreïns bei diesen Thieren wegen der grossen Schmerzhaftigkeit dieser Operation ganz abgesehen werden müsste. Endlich wurde auch das Digitalin ein einziges Mal direct in die Venen injicirt. Das gebrauchte Digitalin, von Marquardt bezogen, bestand hauptsächlich aus Digitaleïn. Wenn es zur subcutanen oder intravenösen Injection dienen sollte, wurde es in einer Inf. Digitalis (3 g e 100 aq.) gelöst, welches in 100 ccm 300 mg noch ziemlich gut auflöst. Zur Bestimmung der Pulsfrequenz haben wir uns bisweilen des Cardiographen, meistens aber des Stethoskops oder der Palpation bedient. Beim Kaninchen wurde die Pulsfrequenz stets beim ruhigen Verhalten des Thieres im Kasten bestimmt.

Wir werden jetzt die bei Hunden und Kaninchen angestellten Experimente jede für sich betrachten.

A. Experimente an Hunden mit Digitalin und Helleboreïn.

Die Resultate aus fünf Versuchen bei Hunden sind folgende:

I. In allen Experimenten, in welchen das Digitalin und Helleboreïn während längerer Zeit in kleinen oder grösseren Dosen entweder subcutan, oder per rectum oder in den Magen verabreicht wurde, sehen wir noch lange Zeit, ja selbst bis vier Wochen nach dem Aussetzen des Mittels *die folgenden Erscheinungen als Nachwirkung* fortbestehen:

1. *Verlangsamung des Pulses* bei allen ohne Unterschied.

Die Rückkehr zur Norm findet nicht regelmässig statt. Schon in den ersten Tagen nach dem Aussetzen des Mittels wird bisweilen eine Beschleunigung beobachtet, auf welche aber während mehrerer Tage eine Verlangsamung folgt. Der Puls kehrt also nur durch eine Reihe von Schwankungen zur normalen Frequenz zurück.

2. *Unregelmässigkeit des Pulses*, welche um so länger und stärker anhält, je deutlicher die Unregelmässigkeit während des Experimentes selbst ausgesprochen war. Die Rückkehr zum normalen Rhytmus findet nur allmählich und mit Schwankungen statt.

Digitized by Google

Nur in einem unserer Versuche, in welchem ein 4,2 kg schwerer Hund erst Helleborein, und zwar 2 mal subcutan, 9 mal per rectum, 18 mal in den Magen und darauf Digitalin 9 mal per os erhielt, schwand nach dem Aussetzen des Mittels die Unregelmässigkeit sehr bald. In den anderen Versuchen hält sie so lange an, als die Verlangsamung besteht. Das baldige Verschwinden der Unregelmässigkeit des Pulses in dem erwähnten Experimente hängt wahrscheinlich mit dem Umstande zusammen, dass hier hauptsächlich Helleborein verabreicht war; denn im Allgemeinen war die Unregelmässigkeit des Pulses nach der Darreichung des Helleboreins weniger ausgesprochen, als nach derjenigen des Digitalins. Vielleicht spielt aber auch die Individualität des Thieres dabei eine Rolle.

3. Mit Ausnahme der Veränderungen in der Herzbewegung wird gar *keine sonstige Störung* im Befinden der Thiere beobachtet.

II. Während der Anwendung gleichbleibender kleiner oder grosser Dosen einige Male hintereinander zeigt sich *die kräftigste Wirkung auf das Herz niemals nach der ersten Dosis.*

In einzelnen Fällen tritt sie schon nach der 2. und 3., in anderen erst nach der 4., 5. oder 6. Dosis auf.

Die Intensität der Wirkung haben wir hier und überall nicht allein nach der Intensität der Verlangsamung, sondern auch nach der Dauer derselben beurtheilt.

Beim allmählichen Ansteigen der Dosen wird meistens auch die Wirkung auf das Herz intensiver, aber ohne bestimmtes Verhältniss zur Vermehrung der Dosen, so dass, wenn man die Dosen schnell hintereinander ansteigen lässt, der Effect durchaus nicht so kräftig ist, als man nach der Grösse der Dosis erwarten könnte.

Aus dem Vorstehenden erhellt also, dass die Wirkung des Digitalins und Helleboreins auf das Herz bei fortgesetzter Anwendung keine rein cumulative ist. Es zeigt sich auch eine Accommodation durch Gewohnheit.

Die kräftigste Wirkung auf das Herz zeigte sich bei einem Hündchen von 1,7 kg, welches während 6 Wochen 32 Dosen Digitalin zu 3 bis 15 mg in den Magen erhielt, nach der 4., 6. und 10. Dosis von 15 mg Digitalin, und zwar nach der Anwendung von 231—321 mg im Ganzen.

Bei einem Hunde von 4 kg, welcher 27 mal Helleborein in Gaben von 4—40 mg theils in den Magen, theils per rectum und 9 mal Digitalin zu je 40 mg erhielt, zeigte sich die stärkste Wirkung nach der 5., 7., 8. und 10. Dosis von 40 mg, als zusammen 392 mg Helleborein und 200—400 mg Digitalin verbraucht waren. Zieht man das Körpergewicht der Thiere in Betracht, so findet man die kräftigste Wirkung auf das Herz nach der 24., 26. und 30. Dosis, und zwar nach Anwendung von 132—183 mg Digitalin per kg

Digitized by Google

Thier; ferner nach der 32., 34. und 37. Dosis, zusammen nach Anwendung von 140—188 mg (H+D) per kg Thier.

Eine merkwürdige Uebereinstimmung bei zwei in Alter und Körpergewicht so verschiedenen Thieren und bei durchaus nicht übereinstimmender Anwendungsweise.

III. Wenn man, mit kleinen Dosen anfangend, dieselbe allmählich erhöht, so treten die *nervösen Störungen*: Unruhe, Zittern, Theilnahmlosigkeit, Schwäche, sowie das Erbrechen und der Speichelfluss erst sehr spät und ganz plötzlich auf, und zeigen sich dann fast immer genau in demselben Augenblick, in welchem sich die meist intensive Wirkung auf das Herz offenbart. Diese Erscheinungen werden in dem einen Versuch zuerst beobachtet nach der dritten Dosis von 15 mg Digitalin, in einem anderen nach der zweiten Dosis von 40 mg Digitalin, nachdem vorher schon drei Dosen von 40 mg Helleborein gebraucht sind.

In beiden Experimenten ruft also eine Dosis, welche anfänglich gut vertragen wurde, ohne Störungen *des Nervensystems* zu verursachen, *bei fortgesetzter Darreichung plötzlich diese stürmischen Erscheinungen* hervor. Merkwürdig ist es, dass beim Auftreten dieser Erscheinungen die gebrauchten Quantitäten per kg Thier ungefähr die nämlichen sind (210 mg in toto, 115 mg per kg Thier und 472 mg in toto, 112 mg per kg Thier).

Die oben genannten Störungen des Nervensystems halten einige Tage bei Anwendung derselben Dosis mit ungefähr derselben Intensität an, verschwinden dann aber ganz und gar.

Das Nervensystem kann sich an dessen Mittel so vollständig gewöhnen, dass von irgend einer Störung nicht mehr die Rede ist, so dass die Thiere, obgleich der Puls ganz bedeutend verlangsamt und unregelmässig ist, ganz munter herumlaufen, guten Appetit zeigen und sich in nichts von einem normalen Thiere unterscheiden. Es scheint also bei dieser Wirkung, welche ursprünglich eine cumulative ist[1]), ziemlich schnell eine Accommodation einzutreten und zur Charakterisirung des ungleichen Verlaufes der Wirkung auf das Herz und das Nervensystem könnte man sagen, dass *bei der Wirkung auf das Herz die Cumulation, bei derjenigen auf das Nervensystem die Accommodation überwiegt.*

1) Dies ergibt sich noch daraus, dass in absichtlich angestellten Experimenten eine Dosis von 9 mg Digitalin oder Helleborein per kg Thier im Magen bei gesunden Thieren vollkommen unschädlich ist, und dass dabei keine Erscheinungen im Nervensystem auftreten. Die Dosis von 40 mg Digitalin oder Helleborein und von 15 mg in einem anderen Falle äquivalirt derjenigen von 9 mg per kg Thier.

Digitized by Google

Die Quantitäten Helleboreïn und Digitalin, welche Hunden gegeben werden können, ohne das Leben zu gefährden, sind, wenn man, mit kleinen Dosen anfangend, langsam steigt, relativ sehr grosse. In dem einen sind 200 mg Digitalin per kg Thier, in anderen 188 mg (Helleboreïn + Digitalin) gebraucht, während in einem anderen Falle der Tod schon nach 2,1 mg Digitalin per kg Thier (subcutane Injection) folgte.

B. Experimente an Kaninchen mit Helleboreïn.

In fast allen unseren Experimenten haben wir absichtlich das Mittel in gleichen oder in steigenden Dosen bis zum letalen Ausgang fortgesetzt. Es lag ja auf der Hand, zu versuchen, ob sich auch eine cumulative Wirkung in dem Sinne offenbart, dass zwei oder mehrere, in verschiedenen Zeiten dargereichte, nicht letale Dosen sich dermassen im Organismus anhäuften, dass der Tod eintritt. Zur Lösung dieser Frage ist es durchaus nothwendig, die letale Dosis für Kaninchen festzustellen. Marmé gibt als die letale Dosis des Helleboreïns für Kaninchen bei der subcutanen Injection auf 30 mg an. Bei unseren Versuchen stellte sich aber die letale Dosis des Helleboreïns (unser Präparat war von Merck bezogen) für Kaninchen per kg Körpergewicht auf 9—14 mg heraus.

1. Einem Kaninchen (Körpergewicht 1850 g) werden 20 mg Helleboreïn subcutan injicirt. Ungefähr eine halbe Stunde nach der Injection zeigt sich eine Pulsverlangsamung von 46—36, gleichzeitig mit Krämpfen und beschleunigter Athmung. Unter den Erscheinungen von vermehrter Pulsverlangsamung, Herabsetzung der Temperatur von 39,8°C. auf 38,3°C., Krämpfen und heftiger Dyspnoe stirbt das Thier 1 Stunde 23 Min. nach der Injection. Die maximale letale Dosis per kg Thier beträgt also 10,8 mg.

2. Einem Kaninchen (Körpergewicht 1425 g) werden 20 mg Helleboreïn subcutan injicirt. $2^1/_2$ Stunden später ist das Thier todt. Die maximale letale Dosis per kg Körpergewicht ist hier also 14 mg.

3. Einem Kaninchen (Körpergewicht 1550 g) werden 14 mg Helleboreïn subcutan injicirt. Ungefähr 2 Stunden nach der Injection ist das Thier todt. Die maximale Dosis per kg Körpergewicht ist hier also 9 mg.

Es enthält nun folgende Tabelle (s. S. 143) die von uns zu diesem Zwecke angestellten Versuche und speciell die Angaben über die Dosen, welche in unseren Experimenten den Tod von Kaninchen verursacht haben.

Die Experimente 8, 9, 14 und 15 zwingen durchaus nicht zur Annahme einer cumulativen Wirkung, da die letal wirkende Dosis per kg Körpergewicht fast nicht von derjenigen abweicht, welche auf einmal tödtlich ist (9—14 mg).

Im Versuche 11 stirbt das Thier nach einer Dosis (8 mg),

Digitized by Google

Versuchs-nummer	Körper-gewicht	Körper-gewicht kurz vor dem Tode	Dauer des Versuches	Anzahl Dosen	Totale Quantität dargereichtes Helleborein	Letzte und letal wirkende Dosis	Letal wirkende Dosis per kg Thier
7	1850 g	1525 g	39 Tage	35	71 mg	8 mg H.	5,2 mg
8	2000 "	1350 "	30 "	26	84 "	14 "	10,3 "
9	1900 "	1250 "	36 "	31	110 "	14 "	11 "
10	1400 "	1050 "	8 "	6	18 "	3 "	2,8 "
11	1600 "	1050 "	42 "	37	143 "	8 "	7,6 "
12	1600 "	?	6 "	7	44 "	2 "	1,42 "
13	1725 "	1505 "	6 "	16	47½ "	7¼ "	4,9 "
14	1450 "	1180 "	9 "	19	51¼ "	10 "	8,4 "
15	1800 "	1625 "	2 "	2	28 "	14 "	8,6 "
16	1425 "	1375 "	2 "	2	14 "	8 "	5,8 "

welche von der kleinsten letalen Dosis per kg Thier nur wenig differirt, so dass auch dieses Experiment nicht für das Bestehen einer Cumulation spricht.

Die Versuche 7, 10, 12, 13 und 16 hingegen sprechen für eine Cumulation, weil hier der Tod nach einer Dosis auftritt, welche weit geringer ist, als die auf einmal letal wirkende (per kg Thier). Am meisten beweisend scheint Versuch 10; hier beträgt die totale in 6 Dosen und in 8 Tagen gebrauchte Quantität Helleborein 18 mg, per kg Thier berechnet also nicht mehr als 12,8 mg, eine von der auf einmal letal wirkenden Quantität nur sehr wenig abweichende Dosis. Die letzte, das Thier tödtende Gabe (2,8 mg per kg Thier) ist so gering, dass sie an und für sich den Tod nicht verursacht haben kann. In den Experimenten 7, 12, 13 und 16 sterben die Thiere ebenso durch Dosen von 5,2, 1,42 (5,7), 4,9 und 5,8 mg per kg Thier, welche an und für sich ein normales Kaninchen nicht tödten können.

Es scheint also aus diesen Versuchen wirklich eine Accumulation der zu verschiedenen Zeiten gegebenen Dosen gefolgert werden zu können; wenn auch in anderen Versuchen nichts davon bemerkt wird.

Dass dieser Unterschied nicht durch die Grösse der im Anfang angewendeten Dosis hervorgerufen wird und nicht also etwa so zu Stande kommt, dass die langwährige Anwendung des Mittels die Thiere krank macht, erhellt aus Experiment 10 und 11. In beiden Experimenten wird ungefähr dieselbe Dosis (2,1 und 1,8 mg) per kg Thier in gleichen Perioden (jede 24 Stunden) dargereicht und doch stirbt das Thier in Experiment 10 nach einer totalen Quantität von 18 mg, in Experiment 11 hingegen erst nach der Anwendung von 143 mg.

Ebenso wie beim Hunde tritt also auch beim Kaninchen der Einfluss der Individualität auf das Zustandekommen der cumulativen Wirkung deutlich hervor. In den anderen Versuchen, welche keine

Digitized by Google

Cumulation aufweisen, besteht aber keine Accommodation in dem Sinne, dass das Thier bei langsam steigenden Dosen Quantitäten vertragen kann, welche sonst letal zu sein scheinen. Die letzte letal wirkende Dosis ist ja in drei dieser 5 Experimente immer noch etwas niedriger, wie die kleinste letale Dosis überhaupt, und in den zwei übrigen immer noch geringer, wie die grösste.

In Bezug auf die *Veränderungen in den Functionen des centralen Nervensystems* ergeben unsere Experimente bei Kaninchen Folgendes:

Fast immer zeigen sich die Erscheinungen von Seiten des Nervensystems: Parese der Extremitäten, Krämpfe und heftige Dyspnoe erst bei der letal wirkenden Dosis. Die Versuche 12 und 13 machen eine Ausnahme insofern, als in Experiment 12 die Erscheinungen schon am Tage vor dem Tode beobachtet werden und andauern, um nach der letal wirkenden Dosis an Intensität zu gewinnen, während im Experiment 13 die nach der ersten Dosis auftretenden Erscheinungen verschwinden, um kurz nach der letal wirkenden Dosis wieder zurückzukehren.

In Bezug auf den *Einfluss lang fortgesetzter kleiner Dosen*, ferner *steigender Dosen* und endlich *mehrerer, schnell hintereinander gereichter grosser Dosen* Helleborein auf die Herzfrequenz und andere Functionen des Organismus führen die Versuche zu folgenden Schlüssen:

I. Kleine Dosen. 1. Werden *dieselben Dosen in Zwischenräumen von wenigstens 24 Stunden* während längerer Zeit angewendet, so zeigt sich in einzelnen Experimenten (so z. B. in Versuch 7, in welchem mit 25 Dosen von je 1 mg angefangen wurde, und in Versuch 11, in welchem 27 Dosen von je 3 mg verabreicht wurden) eine deutliche Wirkung auf das Herz erst nach der dritten oder fünften Dosis und später.

In anderen Versuchen zeigt sich die Wirkung schon deutlich nach der ersten Dosis, diese ist dann aber nicht intensiv und geht schnell vorüber, während sie bei fortgesetzter Dosis stets viel intensiver ist und länger anhält. Im letzten Falle aber steigen Dauer und Intensität dieser kräftigen Wirkung bei Fortsetzung der Dosen durchaus nicht regelmässig an, sondern zeigen bedeutende Schwankungen, welche das eine Mal auf eine schwächere, das andere Mal auf eine mehr kräftige Wirkung hindeuten. Im Allgemeinen aber wird schliesslich bei lang fortgesetzter Darreichung derselben Dosis die Wirkung wieder intensiver und anhaltender. Mit Bezug auf die Nachwirkung, welche sich zweimal 24 Stunden nach der fortge-

Digitized by Google

setzten Anwendung einer und derselben Dosis zeigt, erhellt aus einigen unserer Experimente (7, 9 und 11), dass die Intensität der Nachwirkung bei fortgesetztem Gebrauch regelmässig steigt.

Die *Unregelmässigkeit des Pulses*, welche überhaupt in den Experimenten mit Helleborein viel weniger deutlich hervortritt, als in denjenigen mit Digitalin, coincidirt in der Regel mit der stärksten oder wenigstens einer sehr starken Pulsverlangsamung. Die übrigen Erscheinungen, Unlust, Diarrhoe und Abnahme oder totaler Mangel des Appetits, zeigen sich gewöhnlich an den Tagen, an welchen eine bedeutende Pulsverlangsamung beobachtet wird, verschwinden aber ungeachtet der Fortsetzung der dargereichten Dosis, um bisweilen später wieder zurückzukehren.

2. *Kleine Dosen von* $1^1/_4$ *und* $2^1/_2$ *mg mehrere Male des Tages.* Die Verminderung der Pulsfrequenz ist im Allgemeinen nicht so deutlich, wie bei der Anwendung einer fast gleichen Dosis in Perioden von wenigstens 24 Stunden (2 und 3 mg). Wenn sich hier Pulsverlangsamung zeigt, so tritt sie erst deutlich nach der 5. und 6. Dosis hervor und nimmt öfters bei fortgesetzter Anwendung an Intensität ab. Die Wirkung auf das Herz ist bei den kleineren Dosen ($1^1/_4$ mg) unzweifelhaft kräftiger, als bei den grösseren ($2^1/_2$ mg).

II. *Allmählich ansteigende Dosen.* Beim Ansteigen der Dosen nimmt meistens auch die pulsverlangsamende Wirkung an Intensität zu; sie ist aber keineswegs der Vermehrung der Dosen proportional. Auch die Unregelmässigkeit des Pulses und die übrigen Erscheinungen, welche auf eine Störung des Nervensystems und des Digestionsapparates hindeuten, treten deutlicher hervor, ohne dass sich dabei eine Gleichmässigkeit oder ein bestimmtes Verhältniss zwischen der Grösse der Dosen und der Intensität der Wirkungen herausstellt.

III. *Grössere Dosen.* Bei der Anwendung von mehreren grossen Dosen (6—14 mg) während kürzerer oder längerer Zeit wird die Herzwirkung im Allgemeinen wenig beeinflusst. Wenn sich hier Abnahme der Pulsfrequenz zeigt, so ist sie viel weniger bedeutend, wie nach fortgesetzten kleinen Dosen.

Selbst die Störungen des centralen Nervensystems, welche erst nach der letal wirkenden Dosis hervortreten, werden nur von unbedeutenden Veränderungen der Herzfrequenz begleitet.

Ueberblicken wir jetzt die von uns gewonnenen Resultate, so kommt es darauf an, die Thatsachen, welche die Annahme einer sogenannten cumulativen Wirkung des Digitalins und Helleboreïns be-

Digitized by Google

fürworten, scharf von denjenigen zu trennen, welche vielmehr auf eine Accommodation des Organismus an diese Mittel hinzudeuten scheinen.

Die Thatsachen, welche *auf eine cumulative Wirkung hinweisen*, sind die folgenden:

1. *Der letale Effect sehr kleiner, gleichbleibender Dosen, einige Male hintereinander angewendet* (s. Exp. 2 und 10. In Versuch 2 erhielt ein 3,450 kg schwerer Hund mit einem Zwischenraum von einem Tage zweimal 3,5 mg Digitalin subcutan. Am nächstfolgenden Tage war der Hund todt).

2. *Der letale Effect einer sonst nicht tödtlichen Dosis, wenn vorher während langer Zeit kleinere Dosen angewendet sind* (s. Exp. 7, 11, 12, 13 und 16).

3. *Das Auftreten einer Nachwirkung.*

Sowohl bei Hunden als bei Kaninchen wird 24 Stunden und später nach der letzten Dosis, ja bei Hunden selbst noch sehr lange Zeit nach dem Aussetzen des Mittels, eine sehr deutliche Pulsverminderung beobachtet, ganz in Uebereinstimmung mit Sandras[1]): „Enfin on n'oubliera pas que les effets de la digitale durent longtemps, même encore après qu'on en a cessé l'usage."

In einigen Versuchen bei Kaninchen (besonders in Exp. 7) steigt diese Nachwirkung, welche sich innerhalb 24—48 Stunden nach der letzten Dosis offenbart, unter Darreichung einer und derselben Dosis ziemlich gleichmässig mit der Dauer des Experimentes.

4. *Das Auftreten der stärksten Wirkung auf das Herz erst nach der Darreichung mehrerer gleichgrossen Dosen in grösseren oder kleineren Zwischenräumen.*

5. *Das Auftreten von Vergiftungserscheinungen nach lang fortgesetzter Darreichung einer Dosis, welche beim normalen Thier sich als vollkommen unschädlich ergibt.*

Die Thatsachen dagegen, welche *mit der Existenz einer cumulativen Wirkung im Widerspruch sind* und vielmehr auf eine Accommodation des thierischen Organismus an das Digitalin und Helleboreïn hindeuten, sind die folgenden:

1. *Das vollkommene Verschwinden einer Reihe von Vergiftungserscheinungen bei fortgesetzter Darreichung des Digitalins und Helleboreïns in derselben Dosis.*

2. *Der stete Wechsel in der Intensität der Wirkung auf das Herz unter Anwendung der nämlichen Dosis, welche vorher die Herzfrequenz sehr kräftig beeinflusst hat.*

---

1) Bulletin général de thérapeutique. 1833. T. 5. p. 338.

Digitized by Google

Wenn wir zunächst absehen von den Thatsachen, durch welche auch für das Digitalin und Helleboreïn, wie für so viele andere Arzneimittel, eine Accommodation des Organismus bewiesen zu sein scheint, so ist es klar, dass die sogenannten Cumulationserscheinungen alle durch die Annahme erklärt werden können, dass die zu verschiedenen Zeiten verabreichten Mengen sich *im Organismus anhäufen* und die totale Summe der einzelnen Dosen mit einem Male zur Wirkung kommt.

Wie muss man sich aber das Zustandekommen einer solchen Anhäufung von zu verschiedenen Zeiten dargereichten Dosen im Organismus denken?

Die meisten Autoren nehmen zur Erklärung dieser Verhältnisse eine von der Anwendungsstelle aus sehr *langsam vor sich gehende Resorption* dieser Mittel an. Sowohl Gubler, Rabuteau[1]), als Schmiedeberg[2]) suchen in der Schwerlöslichkeit und der schweren Resorbirbarkeit auch der leicht löslichen, hier in Betracht kommenden Substanzen (namentlich der Digitalisbestandtheile), also in physikalisch-chemischen Eigenschaften, den Grund der schwierigen Resorption und daher der cumulativen Wirkung.

Aus unseren Experimenten erhellt nun ohne Weiteres, dass die Anwendungsstelle durchaus nicht in Betracht kommt. Sowohl nach der subcutanen Injection, als nach der Anwendung per os tritt die cumulative Wirkung auf, ja sie zeigt sich selbst in einem Experimente, nachdem am ersten Tage das Digitalin direct ins Blut und an den beiden folgenden Tagen subcutan eingespritzt worden war. Schon hierdurch wird es unwahrscheinlich, dass die cumulative Wirkung durch die Schwerlöslichkeit des Arzneimittels und die davon abhängige verzögerte Resorption verursacht wird. Diese Auffassung passt aber nur allein für die Digitalis und ihre Bestandtheile. Es folgt nun aber aus unseren Experimenten, dass dem Helleboreïn, einer sehr leicht in kaltem Wasser löslichen Substanz, dieselbe cumulative Wirkung zukommt[3]). Somit wird der Grund hinfällig, wes-

1) Toutefois de ce que la digitaline est très peu soluble et de ce que l'action sur le coeur ne se manifeste pas immédiatement, lors même qu'elle a été ingérée à haute dose, on conclut que l'absorption de cette substance s'effectue lentement. „Elements de Thérapeutique et de Pharmacologie". 3. édition. 1877. p. 626.

2) Schmiedeberg sagt (dieses Archiv. Bd. XV. S. 185.) „Die drei Digitalisbestandtheile werden verhältnissmässig schwer resorbirt und dann auch langsam ausgeschieden. Damit hängt die beim Digitalisgebrauch beobachtete sogenannte cumulative Wirkung zusammen."

3) Wir können nicht umhin, hier zu bemerken, dass schon Marmé einer

Digitized by Google

halb man in der verzögerten und erschwerten Resorption die allgemeine Erklärung der cumulativen Wirkung suchen zu müssen geglaubt hat.

Es kann nun aber Anhäufung einer bestimmten Substanz im Blute nicht allein durch erschwerte Resorption, sondern auch *durch Beeinträchtigung der Ausscheidung* zu Stande kommen.

Rabuteau[1]) und Schmiedeberg haben schon dieser Möglichkeit gedacht.

Der Beweis für das Bestehen dieser verzögerten Ausscheidung kann selbstverständlich nur durch eine quantitative Bestimmung der verabreichten Stoffe in den Excretionen, hauptsächlich im Harn geliefert werden. Hieran ist nun vorläufig gar nicht zu denken. In einer Reihe sehr genauer Untersuchungen hat Dragendorff[2]), nach Vergiftung mit sehr grossen, auf einmal angewendeten Dosen Digitalin, in den betreffenden Harnen nur äusserst selten eine Spur des dargereichten Giftes auffinden können.

Auch wir haben versucht, das Helleborein und Digitalin aus dem Harn der Versuchsthiere zu extrahiren, und dabei die von Dragendorff beschriebene Methode befolgt.

Die wässrige Lösung des nach dieser Methode bereiteten Harnextracts wurde von uns hauptsächlich auf seine physiologischen Eigenschaften (auf das Froschherz) geprüft. Ausserdem wurde in einem Versuche bei einem Hunde das nach Digitalingebrauch erhaltene Harnextract, nachdem eine lange Ruhe innegehalten war, bei demselben Thiere wieder in den Magen gebracht. Die Extracte zeigten aber nicht die geringste Wirkung weder auf das Froschherz, noch auf das Hundenherz.

Nichts desto weniger scheint uns der Schluss, dass das Helleborein und Digitalin im Organismus zurückgehalten werden, durch ihr Fehlen im Harn nicht genügend gerechtfertigt. Die sich immer zahlreicher anhäufenden Thatsachen, welche das Bestehen synthetischer Processe bei einer grossen Zahl stark wirkender Arzneimittel unzweifelhaft darthun, der Umstand, dass selbst das Morphin nicht im Harn wiedergefunden wird, zeigen zur Genüge, dass

---

cumulativen Wirkung dieser Substanz erwähnt, obgleich er sich nicht klar darüber ausspricht, ob er bei dieser Aussage nicht vielmehr die reizende Wirkung auf den Magen im Auge hat.

1) Comme les effets de la digitale s'accumulent, c'est à dire qu'ils vont en croissant chaque jour, lors même qu'on n'augmente pas les doses de ce médicament, et qu'ils persistent plusieurs jours après la cessation du traitement, on admet que l'élimination de la digitaline dure autant de temps.

2) Arbeiten aus dem pharmaceutischen Institute in Dorpat. Beiträge zur gerichtlichen Chemie einzelner organischer Gifte. 1. Heft. 1871. S. 25—43.

Digitized by Google

die negativen Resultate auch auf andere Weise erklärt werden können.

Noch in zwei Richtungen haben wir versucht, das Bestehen einer Anhäufung der genannten Stoffe im Organismus bei den sogenannten cumulativen Wirkungen zu prüfen. Es ist doch klar, dass man den Grund der cumulativen Wirkung auch darin suchen kann, dass *die chemische Veränderung der Organe,* auf welcher in letzter Instanz die Veränderung der physiologischen Function beruht, nur sehr *langsam zu Stande kommt, und auch sehr langsam wieder verschwindet.* Wenn man sich denkt, dass dabei immer eine wirkliche *chemische Verbindung zwischen den Bestandtheilen der Organe und der wirksamen Arznei* gebildet wird, so würde die cumulative Wirkung z. B. zu Stande kommen können, indem diese chemische Verbindung sich nur sehr langsam bildet und nur sehr allmählich wieder auseinanderfällt, mit anderen Worten, indem die der Bildung und der Zerspaltung zu Grunde liegenden Associations- und Dissociationsprocesse nur sehr langsam verlaufen. Jedenfalls würde dann aber die cumulativ wirkende Substanz sich irgendwo im Körper angehäuft finden müssen, entweder im Blute oder in den Organen.

Wir haben deshalb in einer ersten Reihe von Versuchen eine kleinere oder grössere Quantität *Blut von Thieren*, welche während langer Zeit Digitalin gebraucht hatten, direct in das Blut vollkommen gesunder Thiere transfundirt, erhielten aber dabei einen völlig negativen Erfolg.

In einer zweiten Reihe von Versuchen haben wir mit Bezug auf die Möglichkeit, dass die erwähnten Substanzen von einzelnen Organen festgehalten werden, dreimal aus der Leber von Kaninchen, welche während sehr langer Zeit Helleboreïn gebraucht hatten, nach der Methode Dragendorff's Extracte bereitet. Keines zeigte die entsprechende Wirkung auf das Froschherz. Weiter haben wir Leber, Herz, Nieren und Muskeln von 2 Kaninchen, welche während langer Zeit Helleboreïn erhalten hatten und an Vergiftung durch diese Substanz zu Grunde gegangen waren, 2 Hunden mit dem Futter dargereicht. Der eine frass gierig davon, der andere nur wenig. Beim ersten Hunde trat nun eine kurzdauernde, aber doch nicht unbedeutende Pulsverlangsamung auf.

Obwohl wir diesen Experimenten nicht zu viel Werth beilegen wollen, so scheinen sie doch dafür zu sprechen, dass eine Anhäufung des Helleboreïns im Organismus entweder im Blut oder in der Leber nicht ausgeschlossen werden kann.

Wir glauben also die cumulative Wirkung des Helleboreïns und Digitalins sicher nicht von den einfachen physischen oder Diffusionseigenschaften dieser Substanzen abhängig machen zu können, sondern vielmehr von der Eigenthümlichkeit der chemischen Processe, welche sich in den die Cumulationswirkung zeigenden Organen

Digitized by Google

unter dem Einfluss der genannten Stoffe abspielen, indem *die betreffenden Verbindungen nur sehr langsam gebildet und zerlegt werden.* Diese Eigenthümlichkeit scheint uns übrigens viel mehr von den Organen selbst, als von den angewandten Arzneimitteln an und für sich abzuhängen, wie sich aus folgender Ueberlegung ergibt.

Aus unseren Versuchen ergibt sich mit grosser Bestimmtheit die Eigenschaft des Organismus, sich in gewisser Beziehung an diese Stoffe zu accommodiren, so dass bei fortgesetzter Anwendung einige Organe gar keine Functionsveränderungen mehr zeigen. Es sind dies eben dieselben Organe, welche auch bei allen anderen Mitteln, an die sich der Organismus schliesslich gewöhnt, keine Vergiftungszeichen mehr darbieten, nämlich das Nervensystem und der Digestionsapparat.

In einer sehr interessanten Mittheilung bemerkt Rossbach [1]), dass sowohl beim Nicotin als beim Morphin, Alkohol und Atropin die im Anfang auftretenden Erscheinungen von Abgeschlagenheit, Zittern, Uebelsein, Erbrechen, Speichelfluss, Diarrhoe, vermindertem Appetit u. s. w. bei fortgesetzter Darreichung ganz und gar verschwinden, so dass in dieser Hinsicht die Thiere sich nicht mehr von normalen Thieren unterscheiden.

In unseren Experimenten mit Helleboreïn und Digitalin sehen wir vollkommen dieselben Verhältnisse auftreten. Rückenmark, Gehirn und Digestionsapparat gewöhnen sich an das Gift vollkommen.

Zweitens aber darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass auch in der Wirkung des Helleboreïns und Digitalins auf das Herz Accommodationserscheinungen nicht vermisst werden, da bei fortgesetzter Anwendung derselben Dosis dann und wann sich eine wenig kräftigere Wirkung zeigt.

Indessen ergibt sich hierbei ein nicht unbedeutender Unterschied gegenüber denjenigen Giften, bei welchen eine mehr vollkommene Accommodation des Organismus beobachtet wird. Indem z. B. die Wirkung des Atropin auf das Herz, selbst bei lang fortgesetzter Vergiftung, nie versagt, oder, wie man es auch ausdrücken kann, indem das Herz für Atropin auch bei fortgesetzter Darreichung immer von Neuem empfindlich bleibt, wird das Herz in dem Sinne allmählich weniger afficirt, als die Atropinwirkung viel schneller vorübergeht, so dass die Wirkung der ersten Dosis viel länger anhält, als diejenige einer späteren, ebenso grossen Dosis (Rossbach. S. 216 und 217. Nr. 4).

In unseren Experimenten ist dies nun in der Regel nicht der Fall. Die Abnahme der Wirkung bei der Accommodation des Herzens an das

1) Ueber die Gewöhnung an Gifte. Archiv f. Physiologie von Pflüger. 1880. Bd. XXI. S. 213 u. ff.

Digitized by Google

Digitalin und Helleboreïn bezieht sich bei den späteren Dosen nicht so sehr auf die Dauer, als auf die Intensität derselben. Nur in der Minderzahl der Fälle ist eine Abnahme der Dauer zu constatiren.

Wo also in einem und demselben Organismus Cumulations- und Accommodationserscheinungen neben einander ablaufen, wo selbst an dem Organe, welches die Cumulationserscheinungen am hervorragendsten zeigt, Accommodationserscheinungen nicht vermisst werden, da kann die Ursache dieser Erscheinungen der Hauptsache nach unmöglich in dem physischen Verhalten der betreffenden Gifte gesucht werden.

Aus dem Mitgetheilten geht im Gegentheil hervor, dass ein scharfer Unterschied zwischen Mitteln, an welche sich der Organismus gewöhnt, und Giften, welche eine cumulative Wirkung zeigen, nicht besteht. Man darf sagen, dass dies sich nicht nur aus unseren Versuchen, sondern auch schon aus früher angestellten Versuchen herausstellt.

Man erinnere sich z. B. an die Mittheilung v. Anrep's[1]) mit Bezug auf den Einfluss wiederholt angewendeter Dosen Nicotin auf das Froschherz. — In einer Reihe von Versuchen wurde 36 Stunden nach dem Verschwinden der Vergiftungserscheinungen und beim normalen Verhalten des Thieres, wiederum von Neuem Nicotin gegeben, und es ergab sich jetzt unter Anderem die Verlangsamung der Herzcontractionen als viel bedeutender wie nach der Darreichung einer ebenso grossen Dosis bei einem normalen Thiere. Bemerkenswerth ist dabei, dass in einzelnen von ihm mitgetheilten Experimenten die Wirkung auf das Herz beim vorher schon vergifteten Thier nicht nur kräftiger ist, sondern auch länger anhält und später auftritt, indem beim normalen Thier die Wirkung viel schneller vorübergeht.

Theilweise ruft also das Nicotin, eine Substanz, an welche sich der Organismus so leicht gewöhnt, dieselben Erscheinungen hervor, welche wir in unseren Experimenten beobachtet haben.

Wir können also nicht umhin, nochmals zu betonen, dass *nur einzelne Organgruppen* (an erster Stelle das Herz, in zweiter Instanz das centrale Nervensystem) bei fortgesetzter Darreichung des Digitalins u. s. w. *die sogenannte cumulative Wirkung zeigen* und dass daneben ganz deutlich Accommodationserscheinungen sowohl an den genannten Organgruppen (in erster Stelle an dem centralen Nervensystem und nur in zweiter Instanz an dem Herzen), wie an anderen Organen (Darmkanal) beobachtet werden. Bei diesem Sachverhalt wird man unwillkürlich gezwungen, vielmehr die chemische Structur und den eigenthümlichen Stoffwechsel dieser Organe, als die physi-

1) Archiv f. Anatomie und Physiologie. 1879. Supplementband. S. 166 u. ff.

Digitized by Google

schen oder chemischen Eigenschaften der angewandten Stoffe für die cumulative Wirkung verantwortlich zu machen.

Mit Bezug auf die *therapeutische Anwendung* des Digitalins und Helleboreïns lehren unsere Experimente:

1. dass es rathsamer ist, das Mittel in relativ grossen Zwischenräumen (von 24 Stunden) und in kleinen Dosen anzuwenden, wie in kleinen Zwischenräumen oder in grösseren Dosen;

2. dass man beim Auftreten der cumulativen Wirkung, wenn schon während langer Zeit Digitalin oder Helleboreïn dargereicht sind, sich nicht zu sehr vor einer letalen oder das Leben bedrohenden Vergiftung zu fürchten hat. In allen Experimenten verschwanden ja die so gefahrdrohenden Erscheinungen vollkommen, selbst trotz der fortgesetzten Darreichung der Mittel in derselben Dosis;

3. dass man mit dem fortgesetzten Gebrauch dieser Stoffe äusserst vorsichtig sein muss, wenn sich in den ersten Tagen nach der Anwendung keine deutliche Veränderung der Herzwirkung einstellt. Durch eine fortgesetzte Verabreichung des Mittels kann man dann sehr gefahrdrohende Erscheinungen, ja selbst den Tod hervorrufen. Es ist doch die Thatsache sehr der Beachtung werth, dass gerade in denjenigen Experimenten, in welchen nach einigen, relativ kleinen Dosen der Tod folgte, eine kräftige Wirkung auf das Herz sich nur in dem Momente ergab, in welchem auch gleichzeitig die den Tod herbeiführenden Vergiftungserscheinungen auftraten.

Diese Experimente machen den Eindruck, als ob bei diesen besonders prädisponirten Individuen das Herz für das Gift relativ weniger empfindlich ist, als das centrale Nervensystem.

Schliesslich ergibt sich aus unseren Experimenten, wie aus allen früheren diesbezüglichen, dass im Allgemeinen die Wirkung der Digitalisstoffe auf das Herz bei Hunden viel kräftiger als bei Kaninchen hervortritt, welche Erscheinung sich leicht durch den geringeren Vagustonus bei letzteren Thieren erklären lässt.

Digitized by Google

IX.

Ueber die Wirkungen des Rubidium- und Cäsiumchlorids auf den quergestreiften Muskel des Frosches.

Von

Prof. **Erich Harnack**, und Dr. **Ed. Dietrich**,

in Halle.

In physiologischer wie in pharmakologischer Hinsicht sind die Verbindungen der beiden wichtigsten Alkalimetalle, des Kaliums und des Natriums, bereits überaus häufig zum Gegenstande wissenschaftlicher Untersuchungen gemacht worden: in physiologischer Hinsicht, weil dieselben normale Bestandtheile der thierischen und pflanzlichen Organismen bilden, in pharmakologischer, weil trotz dieses Umstandes die Kaliumsalze in etwas grösserer Menge sich wie eine dem thierischen Körper fremdartige, giftige Substanz verhalten, während die Natriumsalze in unvergleichlich viel grösseren Mengen relativ unschädlich für den Organismus sind. Dieser augenfällige Unterschied ist es namentlich, welcher in pharmakologischer Beziehung das Interesse auf sich gelenkt hat. Bereits aus den Untersuchungen von Cl. Bernard und Grandeau wissen wir, dass die Kaliumsalze, wenigstens bei warmblütigen Thieren, so giftig nur bei directer Einführung in das Blut wirken und dass jene Wirkungen sich auf nervöse und muskulöse Theile erstrecken. Buchheim wies dann darauf hin, wie der Umstand, dass die Kaliumsalze in gewissen Geweben des Körpers besonders reichlich enthalten sind, zu der Wirkung, welche sie ausüben, sobald die in den Körper gebrachten Quantitäten eine gewisse Grenze überschreiten, wahrscheinlich in allernächster Beziehung steht. Ueber die Art und Weise jener Wirkung wurden dann sehr zahlreiche Untersuchungen angestellt und verschiedene Ansichten geäussert. Die von mehreren Autoren vertretene Anschauung, nach welcher die Kaliumsalze vorherrschend auf muskulöse Theile einwirken und in erster Linie die Bezeichnung „Muskelgifte" beanspruchen sollten, erwies sich, wenigstens für die warmblütigen Thiere,

Digitized by Google

als nicht völlig zutreffend. Bei diesen Thieren treten vielmehr Wirkungen auf nervöse Apparate entschieden in den Vordergrund, ja der Herzmuskel selbst ist sogar, wenn nicht enorm grosse Mengen direct ins Blut injicirt worden, das „ultimum moriens." Etwas anders jedoch liegt die Sache beim Kaltblüter: hier ist wiederholentlich, so auch durch die neuesten Untersuchungen von Kobert[1]), festgestellt worden, dass den Kaliumsalzen eine intensiv muskellähmende Wirkung zukommt, die sich eben, wie dies bei fast allen muskellähmenden Giften der Fall ist, bei warmblütigen Thieren nicht so deutlich erkennen lässt, weil die letzteren bereits durch anderweitige Wirkungen frühzeitig getödtet werden.

Diesem Verhalten gegenüber ergab sich aus den meisten Untersuchungen, dass die Natriumsalze weder das Herz, noch die quergestreiften Muskeln überhaupt in ihren Functionen alteriren. Dennoch konnte man im Zweifel sein, ob es sich dabei wirklich um wesentliche qualitative oder nicht nur um bedeutende quantitative Unterschiede handelte; denn aus einzelnen Angaben schien doch hervorzugehen, dass die Natriumsalze in grösseren Mengen manche analoge Wirkungen, wie die Kaliumsalze, vom Blut aus hervorbringen können. Freilich darf man nicht vergessen, dass bei der Einwirkung aller dieser leicht löslichen, leicht diffundirbaren Salze unter Umständen auch rein physikalische Momente in Betracht kommen und dadurch die lebenden Gewebe wesentlich beeinflusst werden können. Von den Kaliumsalzen wissen wir, dass sie im Allgemeinen leichter diffundiren, als die Natriumsalze, und mit diesem verschiedenen Verhalten stehen ohne Frage manche quantitative Differenzen, welche wir in den Wirkungen beider beobachten, im Zusammenhang. Dadurch allein sind jedoch die sonstigen bedeutenden Unterschiede nicht erklärt und die obige Frage noch nicht beantwortet.

Bei der nahen chemischen Verwandtschaft, welche die sämmtlichen Alkalimetalle und deren Verbindungen unter einander zeigen, musste es von Interesse sein, auch die übrigen Glieder der Gruppe zum Vergleich in pharmakologischer Hinsicht heranzuziehen. Das Hauptinteresse wandte sich, was leicht verständlich ist, dem Lithium zu. Aus den Versuchen von Husemann und Hesse[2]) ergab sich das Resultat, dass die Lithiumverbindungen in den nämlichen Dosen, wie die entsprechenden Kaliumsalze, auf Kaninchen und Frösche toxisch wirken. Namentlich führten auch die Lithiumsalze einen

1) Kobert, Dieses Archiv. Bd. XV. S. 22.
2) Husemann, Göttinger Nachrichten. 1875. S. 97.

Digitized by Google

diastolischen Herzstillstand herbei, und zwar zu einer Zeit, wo auffallendere Wirkungen auf sonstige nervöse oder muskulöse Theile noch nicht beobachtet werden konnten. Schliesslich setzte das Lithium nach jenen Versuchen auch die Erregbarkeit der Nerven und Nervencentren, sowie der Muskeln, insbesondere an der Applicationsstelle, herab. Dem entgegen fand Lévy[1]) bei seinen Versuchen mit dem Bromlithium und Bromkalium, dass das erstere keine Wirkung auf die Muskeln, dagegen eine energischere und rapidere Wirkung auf die Medulla oblongata und die sensiblen Nerven ausübe. Es sei hier gleich bemerkt, dass auch wir bei einigen Versuchen mit dem Chlorlithium eine muskellähmende Wirkung durchaus nicht haben nachweisen können.

Die Ammoniumverbindungen nehmen, wie in chemischer, so auch in pharmakologischer Hinsicht eine besondere Stellung unter den Salzen der Alkalimetalle ein und rufen vielfach andere, eigenthümliche Wirkungen hervor. Dennoch scheinen die letzteren nach manchen Richtungen hin mit denen der Kaliumsalze übereinzustimmen. So fand z. B. Dercken[2]), dass der Salmiak, was die Wirkung auf das Herz anlangt, mit dem Chlorkalium in eine Gruppe zu stellen sei, indem auch bei der Salmiakwirkung diastolische Stillstände, zuerst des Ventrikels und dann auch der Vorhöfe, eintreten. Nach den von Kobert (l. c.) gewonnenen Resultaten kann der Salmiak schon in mässigen Dosen Frösche so schnell tödten, dass eine deutliche Herabsetzung der Muskelerregbarkeit nicht zu Stande kommt. In geringeren Dosen dagegen setzt der Salmiak deutlich die Arbeitsleistung des Muskels herab und kann somit, wie die Kaliumsalze, in gewissem Sinne als „Muskelgift" bezeichnet werden, während von den Natriumsalzen dies nicht behauptet werden kann. Es sei hier gleich bemerkt, dass auch wir bei einigen Versuchen mit dem Salmiak eine, wenn auch nur schwache muskellähmende Wirkung beobachten konnten.

Bei allen diesen zahlreichen Untersuchungen, welche sich auf die Salze der Alkalimetalle erstreckten, sind die Verbindungen der beiden seltneren, erst in neuester Zeit entdeckten Alkalimetalle, des Rubidiums und Cäsiums, bisher nur wenig berücksichtigt worden. Die praktisch unwichtigen Substanzen lässt man eben fast immer zunächst bei Seite liegen, ausserdem ist der Preis der chemisch

1) Lévy, Essai sur l'action physiolog. et thérapeut. du bromure de Lithium. Thèse. Paris 1875.

2) Dercken, Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Chlorammoniums. Dissertation. Marburg 1873.

Digitized by Google

reinen Cäsiumverbindungen ein relativ sehr hoher. Dennoch musste es von Interesse sein, auch die Salze dieser beiden Glieder der Gruppe in pharmakologischer Hinsicht genauer zu untersuchen, um festzustellen, wie sich ihre Wirkungen zu denen der Kalium- und Natriumsalze verhalten, und ob die weite Kluft, welche zwischen den Wirkungen der beiden letzteren besteht, nicht gewissermaassen durch das Rubidium und Cäsium ausgefüllt würde. Was wir in der bisherigen Literatur in Bezug auf die letzteren finden konnten, ist, wie bereits bemerkt, nur spärlich. So hat z. B. Grandeau[1]) einige Versuche mit dem Chlorrubidium angestellt und dabei zu finden geglaubt, dass dasselbe seiner Wirkung nach weit mehr dem Chlornatrium als dem Chlorkalium gleiche und für den Thierkörper relativ unschädlich sei, und in neuester Zeit hat S. Ringer[2]) eine Reihe von Versuchen mit Rubidium- und Cäsiumsalzen am Froschherzen angestellt. Er benutzte dabei jedoch ausschliesslich sehr kleine Dosen, indem er zugleich das Calcium, Strontium, Baryum, Kalium und Natrium zum Vergleich mit heranzog. Die auf diese Weise von ihm gewonnenen Resultate geben, wie es scheint, für die Beantwortung der Frage nach der toxischen Wirkung dieser Salze keinen ohne Weiteres verwerthbaren Aufschluss. Ringer meint, dass das Rubidiumsalz in jeder Hinsicht wie das Kaliumsalz auf das Herz einwirke, während das Cäsiumsalz ganz andere Wirkungen, nämlich eine Zunahme der Frequenz und des Umfanges der systolischen Contractionen, hervorrufen soll.

Um über die Wirkungen des Cäsium- und Rubidiumsalzes auf das Froschherz ein eigenes Urtheil zu gewinnen, stellten wir einige Versuche an, bei denen wir die Salze subcutan injicirten und die Wirkungen zugleich mit denen des Chlorkaliums verglichen. Bei allen diesen Versuchen zeigte es sich, dass bei nicht zu grossen Dosen (20—40 mg RbCl und CsCl) der Herzmuskel selbst nicht wesentlich afficirt wird, dass nach kleineren Dosen (ca. 20 mg) des Chlorrubidiums sogar starke Erregungserscheinungen am Herzen sich geltend machen, während später, resp. nach grösseren Dosen Erscheinungen von Lähmung eintreten, welche auf eine Affection der Herzcentren schliessen lassen. Die Wirkungen sind denjenigen der Kaliumsalze durchaus analog und die Unterschiede nur quantitativ;

---

1) Grandeau, Journal de l'anatom. et de la physiologie. 1874. I. p. 378.

2) Ringer, The journal of Physiologie. Bd. IV. No. 6. — Auf eine der neuesten Zeit entstammende Arbeit, welche uns erst nach Fertigstellung unserer Mittheilung bekannt wurde, kommen wir am Schlusse zurück.

Digitized by Google

das Kaliumsalz wirkt am stärksten, das Cäsiumsalz am schwächsten. Selbst wenn die Lähmungserscheinungen am Herzen schon recht hochgradige geworden, tritt nachträglich, wohl infolge der Ausscheidung des Salzes, meist wieder Erholung ein.

Unmittelbar nach der Injection des Chlorrubidiums zeigen sich heftige fibrilläre Muskelzuckungen, und zwar nicht nur in der Nähe der Injectionsstelle. Die Herzcontractionen werden sehr bald peristaltisch, und nach kleineren Dosen (20 mg) kann es sogar fast zu einem systolischen Herzstillstande kommen, mit ganz schwachen Ventrikeldiastolen, aber kräftigen Contractionen der Vorhöfe. Bei grösseren Mengen bleiben die Contractionen peristaltisch, das Herz füllt sich stark mit Blut, der normale Rhythmus zwischen Vorhof- und Ventrikelsystolen wird gestört, diastolische Pausen treten auf u. s. w. Dieses Bild unterscheidet sich von den Folgen der Kaliumsalzwirkung in keiner Weise, und die Erscheinungen sind durchaus nicht etwa durch eine reflectorische Vagusreizung bedingt. Allmählich nähert sich die Herzthätigkeit wieder der normalen, der regelmässige Rhythmus wird wieder hergestellt, und es tritt sodann baldige Erholung ein.

Die Wirkung des Chlorcäsiums ist fast dieselbe, nur schwächer und die anfänglichen Erregungserscheinungen weniger deutlich: man beobachtet eine Verlangsamung der Herzaction, unregelmässigen Rhythmus zwischen den Atrien und dem Ventrikel, dazwischen kurze diastolische Pausen. Doch tritt bei nicht allzu grossen Dosen verhältnissmässig früher Erholung ein, als beim Chlorrubidium. Man ersieht aus diesen Versuchen, dass durch alle diese Salze das Froschherz zwar nicht unerheblich afficirt, der Herzmuskel selbst aber kaum beeinflusst wird, so dass eine relativ baldige Erholung möglich ist. Da sich andererseits jedoch muskellähmende Wirkungen beobachten lassen, so gewinnt es fast den Anschein, als ob die Substanz des Herzmuskels widerstandsfähiger gegen die Einwirkung dieser Salze sei, als die der übrigen quergestreiften Muskeln.

Diese Versuche hatten vorherrschend den Zweck, uns davon zu überzeugen, dass die lähmende Wirkung des Chlorkaliums, Chlorrubidiums und Chlorcäsiums auf das Froschherz im Wesentlichen, d. h. von quantitativen Unterschieden abgesehen, die gleiche ist. Im Uebrigen stellten wir uns für unsere Untersuchungen die Aufgabe, die Wirkung, welche die Chloride des Rubidiums und Cäsiums auf den quergestreiften Muskel des Frosches ausüben, eingehender zu prüfen und mit dem bezüglichen Verhalten des Kalium- und

Digitized by Google

Natriumchlorides zu vergleichen. Zu diesem Zweck haben wir, wie unten näher beschrieben werden wird, zwei verschiedene Methoden, nämlich Versuche am isolirten Muskel und am ganzen Thiere, hauptsächlich in Anwendung gebracht.

Vor allen Dingen mussten wir uns nun von dem erforderlichen Grade der chemischen Reinheit unserer Salze überzeugen und untersuchten daher die letzteren zunächst auf spectroskopischem Wege. Unser Cäsiumchlorid zeigte sein schönes, bekanntlich durch die prächtigen blauen Linien besonders ausgezeichnetes Flammenspectrum in voller Reinheit und liess nichts von den für die Kalium- und Rubidiumsalze vornehmlich charakteristischen dunkelrothen Linien erkennen. Der Beweis, dass das Rubidiumsalz nicht mit etwas Kaliumsalz verunreinigt ist, lässt sich auf spectroskopischem Wege, falls man nicht über einen besonders guten Apparat verfügt und zugleich Uebung in derartigen Untersuchungen besitzt, nicht so ganz leicht und sicher führen. Obwohl das Resultat unserer spectroskopischen Prüfung auch hier ein günstiges zu sein schien, so haben wir doch, um ganz sicher zu gehen, unser Rubidiumchlorid noch einer weiteren Reinigung unterworfen. Zu dem Zweck wurde die wässrige Lösung des Salzes vollständig mit Platinchlorid ausgefällt, der Niederschlag wiederholt mit Wasser ausgezogen und dann noch ausgekocht, ausgewaschen, getrocknet und endlich durch Erhitzen im Wasserstoffstrome zersetzt. Der Rückstand wurde sodann mit Wasser ausgezogen und das Filtrat auf eine bestimmte Concentration gebracht.

Es sei hier gleich erwähnt, dass wir mit Hülfe eines kleinen, aus Pergamentpapier hergestellten Dialysators zwei Versuche anstellten, um die Diffusionsfähigkeit gleich concentrirter Lösungen des Rubidium- und Cäsiumchlorids zu vergleichen. Es ergab sich dabei, dass das Chlorrubidium etwa $2^1/_2$ mal so schnell wie das Chlorcäsium diffundirte. Mag nun auch dieses Zahlenverhältniss durch unsere in kleinem Maassstabe angestellten Versuche noch nicht sicher genug festgestellt sein, so bleibt dieser Unterschied doch immerhin sehr bemerkenswerth und kann, wie wir noch näher sehen werden, auch auf das Verhältniss der Wirkungen beider Salze unter Umständen von Einfluss sein.

A. Versuche am isolirten Muskel.

Um den lähmenden Einfluss wirksamer Substanzen auf den quergestreiften Muskel zu ermitteln, hat man sich früher meist damit begnügt, durch directe Reizung der mit der Haut bedeckten oder der

Digitized by Google

blossgelegten Muskulatur mit Hülfe des faradischen Stromes festzustellen, ob die dadurch ausgelösten Zuckungen allmählich an Intensität abnahmen. Es liegt auf der Hand, dass diese Methode nur bei hohen Graden der muskellähmenden Wirkung einen genügend sicheren Aufschluss gewinnen lässt. In einigen Fällen hat man dann, um genauer zu verfahren, den Ablauf der einzelnen Zuckungscurve des Muskels vor und nach der Vergiftung untersucht, ein Verfahren, welches zwar unsere Kenntniss von dem Verhalten mancher Muskelgifte wesentlich gefördert hat, aber doch nicht für alle verschiedenen Fälle einen genügenden Aufschluss zu gewähren vermochte. In neuester Zeit suchte man dann auf diesem Gebiete verschiedene genauere Untersuchungsmethoden für den pharmakologischen Zweck zu verwerthen. Auf Grund der von Kronecker[1]) über die Ermüdung des gereizten Froschmuskels angestellten Untersuchungen hat sich der Eine von uns (H.) zur Ermittelung der Bleiwirkungen der nämlichen Methode bedient und zugleich den von Tiegel[2]) construirten Apparat, welcher die Auslösung gleich starker Reize in gleichen Zeitintervallen ermöglicht, benutzt.[3]) Dieselbe Untersuchungsmethode wurde dann auch von Kobert bei seinen oben bereits erwähnten Untersuchungen verwendet. Auch unsere nachstehenden Versuche am isolirten Froschmuskel sind im Wesentlichen nach dieser Methode ausgeführt. Die Aufgabe besteht hier bekanntlich darin, dem isolirten, belasteten und überlasteten[4]) Froschmuskel in gleichen Zeitintervallen gleich starke Reize in Form von Inductionsschlägen zuzuführen und zu beobachten, in welcher Weise die Leistung, d. h. die Contractionshöhe dabei abnimmt. Um Letzteres zu ermöglichen, lässt man den Muskel seine Contraction in Form einer verticalen Linie auf eine Ebene aufzeichnen, welche letztere nach beendeter Zuckung um ein kurzes Stück vorrückt und dann wieder zur Ruhe kommt. Auf diese Weise erhält man also ein System verticaler, in gleichen Distanzen parallel stehender, allmählich abnehmender Linien, deren Spitzen, miteinander verbunden, die sogenannte Ermüdungscurve des Muskels ergeben, welche nach den Untersuchungen von Kro-

1) Kronecker, Berichte der math.-phys. Klasse der K. S. Gesellschaft der Wiss. Bd. XXIII. S. 690. 1871.

2) Tiegel, Ebendaselbst. Bd. XXVII. S. 81. 1875.

3) Vgl. dieses Archiv. Bd. IX. S. 152.

4) Durch die Belastung wird der Muskel auch im Ruhezustand gespannt, während das überlastende Gewicht derart angebracht ist, dass es erst vom Beginn der Contraction, d. h. der Verkürzung des Muskels an auf den letzteren einwirkt.

Digitized by Google

necker unter den bezeichneten Bedingungen einer geraden Linie nahe kommt. Um die Uebersicht über den Verlauf jener Curvenlinie zu erleichtern, wählt man für die Contractionshöhen als Ordinaten einen vergrösserten, für die Distanzen auf der Abscissenlinie einen verkürzten Maassstab. In dieser Weise sind auch unsere Curven, welche das Resultat des Versuches darstellen, gewonnen worden.

Bei der Verwerthung der bezeichneten Methode für pharmakologische Zwecke hat man es insofern relativ leichter, als es sich hier nur darum handelt, unter einer willkürlich gewählten Combination von Bedingungen das Verhalten des normalen und des vergifteten Muskels zu vergleichen. Es kommt also nur darauf an, dass die Bedingungen für beide während der ganzen Dauer des Versuches gleich bleiben. Man könnte allerdings daran denken, noch weiter zu gehen und zu untersuchen, ob die Art der Abweichung, welche der vergiftete Muskel in seinem Verhalten von dem des normalen zeigt, unter verschiedenen Bedingungen, z. B. bei Anwendung maximaler und untermaximaler Reize etc., eine verschiedene ist. Es ist das jedoch a priori nicht gerade wahrscheinlich, und jedenfalls steht diese Frage erst in zweiter Linie. Uebrigens haben wir bei unseren Versuchen fast durchweg mit untermaximalen Reizen gearbeitet.

Da wir über einen Tiegel'schen Apparat nicht verfügten, so haben wir die Methode in den Einzelheiten ein wenig modificirt, und zwar setzte sich die ganze Vorrichtung aus den folgenden Theilen zusammen:

1. Die Batterie für den Inductionsapparat, bestehend aus zwei grossen und einem kleinen Meidinger'schen Elemente. Diese Batterie besitzt den grossen Vorzug, dass ihre elektromotorische Kraft ungemein constant bleibt und es somit ermöglicht, gleich starke Reize dem Muskel zuzuführen, was eine der wesentlichsten Bedingungen dieser Versuche bildet. Um uns davon zu überzeugen, haben wir zwar nicht die Stärke des Reizes selbst, wohl aber die elektromotorische Kraft der Batterie mit Hülfe eines Böttcher'schen Verticalgalvanometers wiederholentlich gemessen. Es zeigte sich dabei, dass unsere Batterie ihre elektromotorische Kraft (= ca. 3¼ Daniells) viele Monate hindurch fast völlig unverändert beibehielt. Unter der Annahme, dass die Stromwiderstände nahezu constant bleiben, müssen dann auch die Reize bei gleichbleibendem Rollenabstand gleich stark ausfallen. Dass ganz geringe Ungleichheiten bei einer derartigen Versuchsanordnung aus verschiedenen Ursachen nicht zu vermeiden sind, braucht nicht erst erwähnt zu werden.

2. Der Stöhrer'sche Inductionsapparat, auf welchem sich bereits ein Unterbrechungsschlüssel zur Auslösung der einzelnen Inductionsschläge befindet. Der Schlitten zur Verschiebung der secundären Rolle ist nur 12 cm lang; der Strom kann jedoch durch eine auf die primäre Rolle aufgeschobene Messinghülse weiter abgeschwächt werden.

Digitized by Google

Der Nullpunkt der Theilung auf dem Schlitten bezeichnet den weitesten Abstand der Rollen, die Stromstärken nehmen somit zu mit wachsenden Zahlen. (Wir geben den Rollenabstand stets vom Nullpunkt ab gemessen in Millimetern an: R. A. = 120 mm vom Nullpunkt würde somit dem stärksten Strome entsprechen. Die Messinghülse behielt stets den gleichen Stand zur primären Rolle.)

3. Ein Unterbrechungsschlüssel, zwischen der secundären Rolle des Inductionsapparates und dem Muskel in einer Nebenschliessung[1]) eingeschaltet, um jedesmal die sogenannten Schliessungsinductionsschläge abzublenden. Schliessung und Oeffnung desselben geschahen immer vor Schliessung resp. Oeffnung des Hauptschlüssels auf dem Inductionsapparat, und zwar einfach durch die Hand, nach den von den Schlägen eines Secundenpendels markirten gleichen Zeitintervallen.

4. Ein Muskelhebel, nach dem Principe des Helmholtz-Pflüger'schen Hebels construirt und an einem Stativ verschiebbar, bestehend aus einem leicht aus Messing gearbeiteten, in einem Metallrahmen um eine horizontale Axe drehbaren Hebelarme, welcher hinter seinem Drehpunkte sich noch um ein kurzes Stück fortsetzt. Auf letzteres kann ein Gewicht aufgeschoben werden, um dadurch das Gewicht des Hebels ganz oder theilweise zu compensiren. Am vorderen Ende des Armes befindet sich ein in der Ebene des Hebels leicht bewegliches, vertical herabhängendes Metallstäbchen, welches wieder an seiner unteren Spitze mit einer dem Hebel parallel gestellten feinen Drahtspirale fest verbunden ist. In die letztere kann eine mit Tinte zu füllende Glasfeder mit feiner Spitze eingeschoben werden, welche durch ein an ihr hinteres Ende angehängtes Bleigewichtchen an das Papier der Kymographiontrommel leicht angedrückt wird. Genau in der Mitte des Hebelarmes befinden sich zwei Häkchen: an das nach oben gerichtete wird die durch die Achillessehne des M. gastrocnemius geführte Fadenschlinge befestigt, während das nach unten gerichtete ein Kästchen aus Papier trägt, das zur Aufnahme des den Muskel überlastenden Gewichtes bestimmt ist. An demselben Stativ, welches den Hebelrahmen trägt, befindet sich genau über der Mitte des Hebelarmes eine verstellbare, horizontal gestellte Schraubenklemme, in deren vorderes Ende der obere Theil des Muskelpräparates (bestehend aus den das Kniegelenk bildenden Knochenenden) festgeklemmt wird. Oberhalb dieser Klemme ist ein ebenfalls an dem Stativ verschiebbarer, horizontal gestellter Träger aus Hartgummi befestigt, welcher die isolirten Klemmschrauben für die Zuleitungsdrähte trägt. Von hier aus gehen zwei sehr dünne Platindrähte, deren Spitzen derart in den Muskel ein-

1) Anfangs als dieser Schlüssel nicht in einer Nebenschliessung, sondern einfach in den Kreis der secundären Rolle eingeschaltet war, zeigte sich bisweilen, dass im Beginn des Versuches bei starker Erregbarkeit des Muskels die Schliessung dieses Schlüssels (nach geschehener Schliessung des Hauptschlüssels) jedesmal eine schwache Zuckung hervorbrachte (wahrscheinlich wohl infolge von sogenannten Condensationsvorgängen in der secundären Rolle), was nicht mehr der Fall war, als wir den Schlüssel in einer Nebenschliessung eingeschaltet hatten. Wir verdanken jene Erklärung der beobachteten Thatsache der Güte des Herrn Prof. Oberbeck in Halle.

Digitized by Google

geführt werden, dass die Contractionen des letzteren keinerlei Störung dadurch erleiden.

Die Herstellung des Muskelpräparates geschah in der bekannten Weise durch Enthäuten des Beines, Ablösen des M. gastrocnemius von der Insertion der Achillessehne an und Entfernen aller übrigen Theile bis auf die das Kniegelenk bildenden Knochenenden.

5. Ein Ludwig'sches Trommelkymographion mit endloser Papierabwickelung, auf dessen Papierfläche die Feder des Muskelhebels die Zuckung als Verticallinie anschreibt.

6. Ein Elektromagnet, verbunden mit der Bowditch'schen stromunterbrechenden Uhr. Sein Anker läuft in einen langen Hebel aus, welcher durch seine aufgebogene Spitze die Flügel des Foucault'schen Regulators am Kymographion anhält, sie aber bei jeder Stromunterbrechung durch die Uhr freilässt und ihnen eine halbe Umdrehung zu machen gestattet. Dabei rückt die Trommel jedesmal um ein gleiches kleines Stück vor und bleibt dann sofort wieder stehen, worauf die Zuckung des Muskels erfolgt. Es gehörte also dazu noch die Bowditch'sche Uhr und ein Tauchelement, welches den Strom für dieselbe lieferte. Wir benutzten fast durchweg Zeitintervalle von je zwei Secunden.

Bei derartigen Versuchen am isolirten Muskel kann die Lösung der Frage, wie das Salz am besten dem Muskel zuzuführen ist, einige Schwierigkeiten verursachen. Es kommt darauf an, die Wirkung ungestört hervortreten zu lassen, alle anderen Momente, welche den Muskel indirect beeinflussen könnten, möglichst auszuschliessen und zugleich den einen M. gastrocnemius des Thieres als Controlpräparat zu gewinnen. Wir haben verschiedene Methoden der Zuführung geprüft und es schliesslich am sichersten gefunden, den isolirten Muskel in die äusserst schwach alkalisirte Lösung des betreffenden Salzes direct einzulegen. Hierbei bleiben namentlich alle indirecten Affectionen des Muskels durch Einwirkung auf das Herz und die Cirkulation am sichersten ausgeschlossen, wenn auch freilich die Unterschiede in der Schnelligkeit der Diffusion der verschiedenen Salze sich dabei bis zu einem gewissen Grade geltend machen können. Der zweite M. gastrocnemius des Thieres wird dann zum Zweck der Controle in eine gleich concentrirte, äusserst schwach alkalisirte Kochsalzlösung gebracht. So lässt sich also der Einfluss des zu prüfenden Salzes durch den Vergleich mit der Kochsalzwirkung feststellen und die letztere, welche nicht unter allen Umständen gleich Null ist, sich wieder mit dem Verhalten des nicht in Salzlösung gebrachten Muskels vergleichen. In einem Theil der Fälle versuchten wir das Thier zu entbluten, den einen Muskel behufs der Controle abzutrennen, sodann die Lösung subcutan dem Thiere zu appliciren und nun nach einiger Zeit auch den zweiten Muskel zu prüfen. Auch

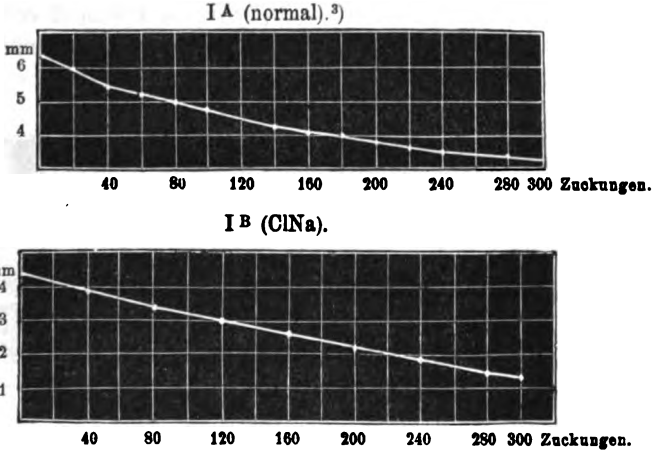
Digitized by Google

versuchten wir, das Blut des Thieres erst durch Kochsalzlösung und dann durch eine mit dem anderen Salze vermischte Kochsalzlösung zu ersetzen, kamen jedoch von diesen Methoden wieder zurück, da uns dieselben keine genügende Sicherheit zu gewähren schienen. Bei einigen Versuchen wurde in den einen Schenkel, und zwar möglichst direct in die Schenkelgefässe, Kochsalzlösung injicirt, der Muskel zur Controle abgetrennt und sodann in den anderen Schenkel die gleich starke Lösung des zu prüfenden Salzes injicirt. Es haben uns jedoch, wie bemerkt, die Versuche, bei denen die Muskeln in die Salzlösungen selbst gebracht wurden, die zuverlässigsten Resultate ergeben.

Die schon vielfach gemachte Erfahrung, dass für Versuche am Muskel zu pharmakologischen Zwecken die Rana temporaria von beiden Froscharten die bei Weitem geeignetere ist, wurde auch durch unsere Versuche wieder bestätigt.

1. Versuch[1]) (normal und ClNa). Ran. temporaria, 50 g schwer. Das Thier wird decapitirt, die Gastrocnemii präparirt, der eine (A) direct zum Versuch benutzt, der andere (B) bleibt erst 20 Minuten lang in einer $2^1/_2$ proc. Kochsalzlösung.

a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 50 mm.[2])



1) Wir theilen hier nur eine kleine Auswahl unserer Versuche mit; genauer findet sich das Material der letzteren in der Dissertation von E. Dietrich (Ueber die Einwirkung des Rubidium- und Cäsiumchlorids etc. Halle 1884).

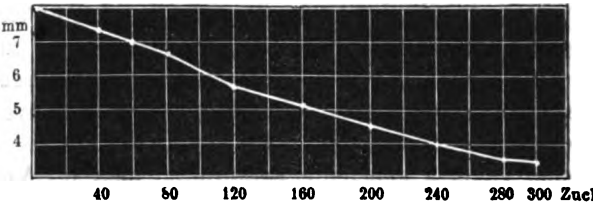
2) Es bedeutet jedesmal: R. A. = Rollenabstand. (in mm vom Nullpunkt des Schlittens, siehe oben); a = Belastung, b = Ueberlastung des Muskels in Grammen.

3) Bei den Figuren I^A und II^A sind die Höhen bedeutend verkürzt; bei Figur III^A ein kleinerer Maassstab als bei III^B gewählt.

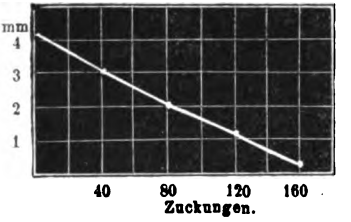
Digitized by Google

Man ersieht leicht, dass bei beiden Muskeln die Leistung langsam und in ziemlich constanter Weise abnimmt. Die 2,5 proc. Kochsalzlösung ist jedoch augenscheinlich nicht ganz ohne Einfluss auf den betreffenden Muskel geblieben, da die absolute Leistung desselben von Anfang an geringer ist.

II A (normal).



II B (ClK).

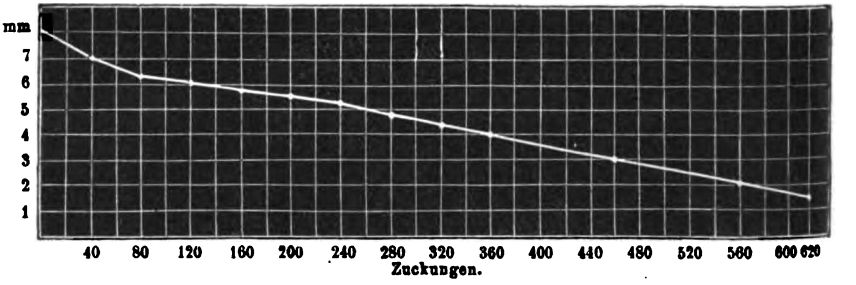


2. Versuch (normal und ClK). R. temporaria, 40 g schwer. Das Thier wird decapitirt, der eine Muskel (A) direct zum Versuch benutzt, sodann dem Thiere subcutan 0,1 ClK injicirt und nach 23 Minuten auch der zweite Muskel (B) geprüft.

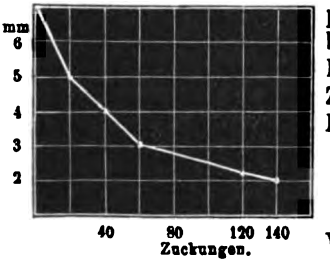
a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden;
R. A. = 40 mm.

Bei diesem Versuche zeigt sich eine viel geringere Anfangsleistung und ein weit rascherer, nahezu geradliniger Abfall des vergifteten Muskels.

III A (ClNa).



III B (ClK).



3. Versuch (ClNa und ClK). R. temporaria, 40 g schwer. Der eine Muskel (A) bleibt erst circa 1 Stunde lang in 0,6 proc. Kochsalzlösung, der andere (B) die gleiche Zeit in einer 0,6 proc. Salzlösung mit 50 Proc. ClK.

a + b = 5 + 2; Reize alle 2 Secunden;
R. A. = 51 mm.

Hier zeigt sich die muskellähmende Wirkung des Kaliumsalzes vor Allem

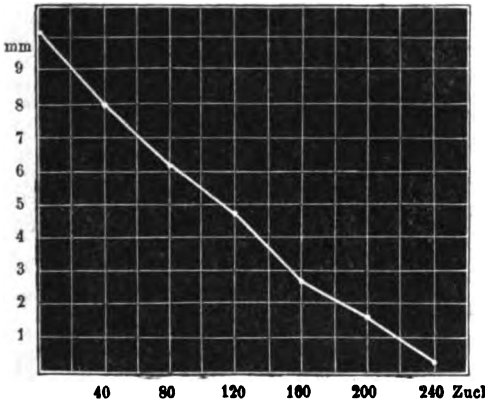
Digitized by Google

in der weit rascheren Abnahme der Leistung, welche bei der 140. Zuckung nur noch 1/3 der normalen beträgt. — Bei noch schwächerer Kaliwirkung geht bei nahezu gleicher Anfangshöhe die Abnahme der Leistung namentlich anfänglich rascher von Statten, so dass die Curve, wie in dem obigen Versuche, eine mehr oder weniger starke Convexität zur Abscisse zu gewinnt.

4. Versuch (ClNa und ClRb). R. esculenta, 100 g schwer. Der eine Muskel (A) bleibt erst 78 Minuten in 0,6 proc. Kochsalzlösung, der andere (B) dieselbe Zeit in 0,6 proc. ClRb-Lösung.

a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 51 mm.

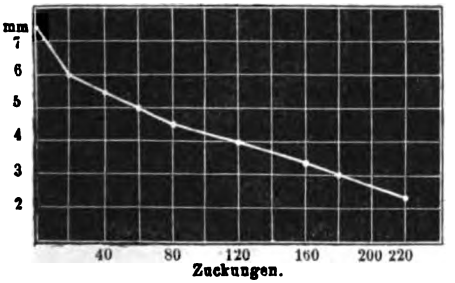
IV A (ClNa).



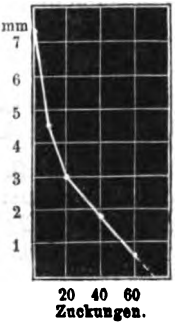
Der andere Muskel (B) vollführte unter den gleichen Bedingungen zwar noch leichte Zuckungen, hob jedoch nichts mehr. Die Leistungsfähigkeit war somit durch die lange andauernde Einwirkung des Rubidiumsalzes sehr erheblich reducirt worden.

5. Versuch (ClNa und ClRb). R. temporaria, 32,5 g schwer. Der

V A (ClNa).



V B (ClRb).



Digitized by Google

eine Muskel (A) bleibt erst 40 Minuten in 1,2 proc. Kochsalzlösung, der andere (B) 54 Minuten in 1,2 proc. ClRb-Lösung.

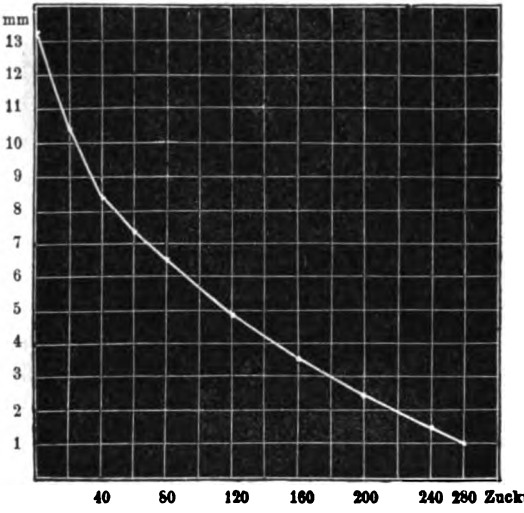
a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 51 mm.

Aus diesem Versuche ergibt sich, wie ungemein rasch im Verhältniss zum Controlmuskel die Leistungsfähigkeit des durch das ClRb afficirten Muskels bei gleicher Anfangshöhe abnimmt.

6. Versuch (ClRb und ClK). R. temporaria, 31 g schwer. Der eine Muskel (A) bleibt erst 10 Minuten in einer 1 proc. ClRb-Lösung, der andere (B) die gleiche Zeit in einer 1 proc. ClK-Lösung.

a + b = 5 + 2; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 50 mm.

VI A (ClRb).



Der andere Muskel (B) hob unter den gleichen Bedingungen von Anfang an nichts mehr; ohne Ueberlastung und bei bedeutend verstärktem Reize wurde noch eine Reihe von 40 bis 50 Zuckungen gewonnen mit einer Anfangshöhe von 4,0 mm.

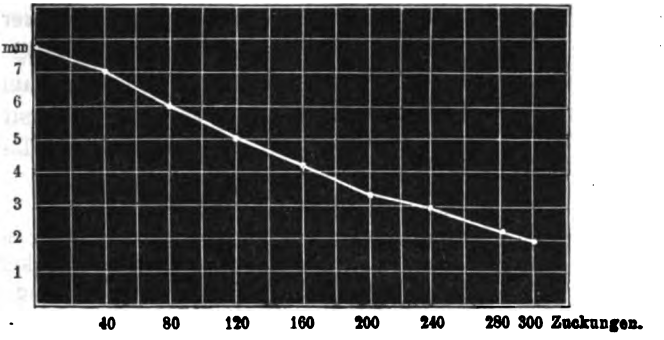
Man ersieht hieraus, wie die muskellähmende Wirkung des Kaliumsalzes die des Rubidiumsalzes noch bei Weitem übertrifft, da letzteres bei der kurz dauernden Einwirkung nur einen sehr geringen Effect erzeugt hat, der sich durch die ziemlich starke Convexität der Curve kundgibt.

7. Versuch (ClNa und ClCs). R. temporaria, 35 g schwer. In die Gefässe des einen Schenkels wird etwas 1,2 proc. Kochsalzlösung, in die des anderen 1,2 proc. ClCs-Lösung injicirt, nachdem der erste Muskel (A) zum Versuche benutzt worden, worauf dann auch der zweite Muskel (B) geprüft wird.

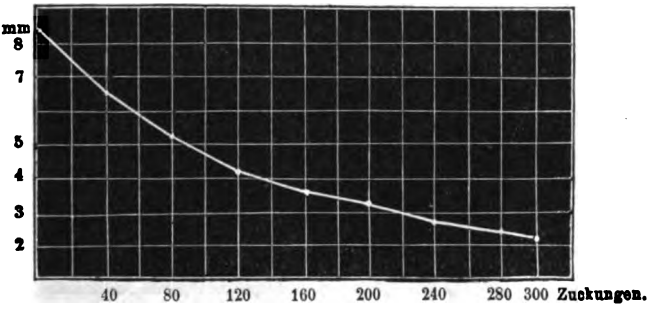
a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 50 mm.

Digitized by Google

VII A (ClNa).



VII B (ClCs).

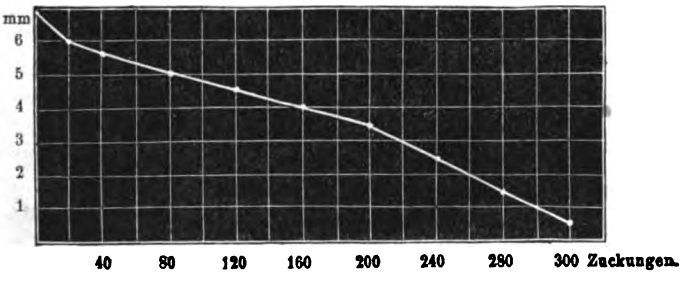


Ein Unterschied in dem Verhalten beider Muskeln zeigt sich nur darin, dass die Curve des mit ClCs behandelten Muskels eine stärkere Convexität nach unten aufweist, also die Leistung im Beginn relativ rascher abfällt.

8. Versuch (ClNa und ClCs). R. temporaria, 32,5 g schwer. Der eine Muskel (A) bleibt erst 75 Minuten in 1,2 proc. Kochsalzlösung, der andere (B) die gleiche Zeit in 1,2 proc. ClCs-Lösung.

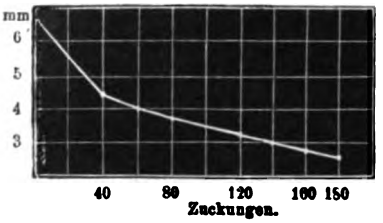
a + b = 5 + 5; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 51 mm.

VIII A (ClNa).



Digitized by Google

VIII^{B} (ClCs).[1])

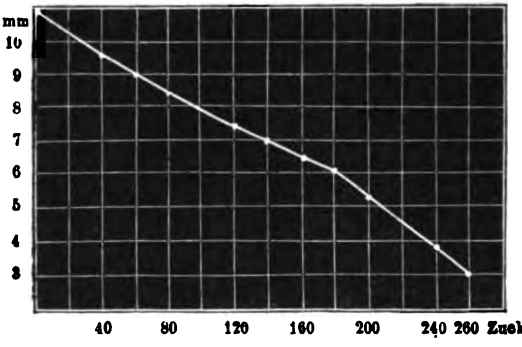


Auch hier zeigt der mit ClCs behandelte Muskel einen rascheren Abfall der Leistung, namentlich im Beginn, so dass die Leistung bei der 180. Zuckung nur $^{2}/_{3}$ der normalen beträgt.

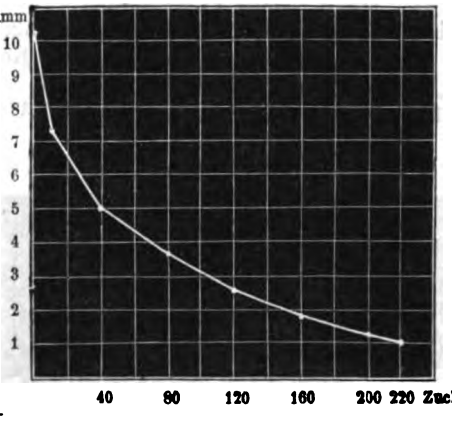
9. Versuch (ClNa und ClCs). R. temporaria, 37,5 g schwer. Um das langsam diffundirende ClCs (s. oben) rascher in den Muskel eindringen zu lassen, werden beide Muskeln mit je zwei feinen Längseinschnitten in die fibröse Scheide versehen. Der eine (A) bleibt sodann 20 Minuten in einer 1,2 proc. Kochsalzlösung, der andere (B) ebenso lang in einer 1,2 proc. ClCs-Lösung.

a + b = 5 + 2; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 50 mm.

IX^{A} (ClNa).



IX^{B} (ClCs).



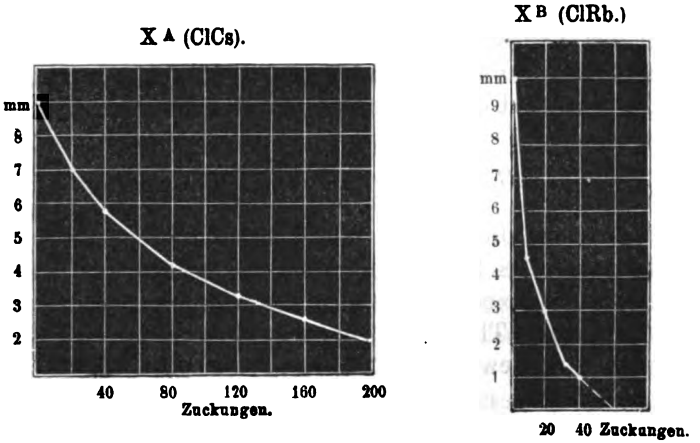
1) Bei Figur VII^{B}, VIII^{B} und IX^{A} sind die Höhen verkürzt.

Digitized by Google

Bei etwa gleicher Anfangsleistung zeigt sich hier ein weit schnellerer Abfall der Leistungen des mit ClCs-Lösung behandelten Muskels, namentlich während der ersten 100 Zuckungen.

10. Versuch (ClCs und ClRb). R. temporaria, 36 g schwer. Der eine Muskel (A) bleibt erst 12 Minuten in einer 2 proc. ClCs-Lösung, der andere (B) die gleiche Zeit in einer 2 proc. ClRb-Lösung.

$a + b = 5 + 2$; Reize alle 2 Secunden; R. A. = 50 mm.



Aus dem Versuche ergibt sich, dass das ClCs unter diesen Bedingungen den Muskel nur schwach afficirt hat, das ClRb dagegen ziemlich stark, da der Abfall der Leistung bei diesem ungemein rasch erfolgt, wenn auch die Anfangsleistung noch keineswegs vermindert ist.

Bei einem gleichen Versuche mit länger dauernder Einwirkung ergab sich das nämliche Resultat; nur leistete hier der mit ClRb behandelte Muskel auch von vorneherein schon weit weniger, als der mit ClCs behandelte. Bei ersterem sank die Leistung in 40 Zuckungen von 5,0 mm auf Null herab, bei letzterem in 260 Zuckungen von 7,3 auf 2,6 mm.

Trotz dieser bedeutenden Differenz in der Wirksamkeit des ClRb und ClCs auf den Muskel ist es uns doch sehr wahrscheinlich geworden, dass der Unterschied wenigstens zum Theil durch die viel langsamere Diffusion des Cäsiumsalzes bedingt ist. Bei einem Versuche, wo der eine Muskel in eine 2 proc. ClRb-Lösung, der andere in eine 2 proc. ClCs-Lösung eingelegt wurde, der letztere aber zufällig durch einen kleinen Einschnitt bei der Präparation verletzt worden war, zeigte es sich, dass beide Muskeln, nachdem sie je 18 Minuten in den betreffenden Lösungen gelegen hatten, so gut wie gar nichts mehr leisteten.

Digitized by Google

Einige gleichartige Versuche, welche wir, wie schon in der Einleitung erwähnt, mit dem Chlorlithium und dem Salmiak anstellten, liessen vom ersteren Salze gar keine muskellähmende Wirkung erkennen, im Gegentheil haben wir eine nicht unbeträchtliche Erhöhung der Leistungen des mit Chlorlithium behandelten Muskels beobachtet, die übrigens auch die anderen Salze unter Umständen hervorbringen können, wovon unten noch weiter die Rede sein wird.

Bei den Versuchen mit Salmiak liess sich dagegen eine, wenn auch nur recht schwache muskellähmende Wirkung erkennen und somit das von Kobert gewonnene Resultat bestätigen.

B. Versuche am ganzen Frosche.

Obschon uns die Versuche am isolirten Froschmuskel in Betreff der Wirkungen des Rubidium- und Cäsiumsalzes sichere Resultate geliefert hatten, so erschien es uns doch wünschenswerth, durch Versuche am ganzen Thiere noch eine weitere Stütze und Bestätigung für dieselben zu gewinnen. Zu diesen Versuchen benutzten wir den von Rosenthal[1]) nach dem Principe des Fick'schen Arbeitssammlers construirten, als „Froschcarroussel" bezeichneten Apparat, welcher zu pharmakologischen Zwecken zuerst von Kobert (l. c.) und neuerdings auch von Hoffmann[2]) verwendet worden ist. Allerdings liess es sich voraussehen, dass bei diesen Versuchen in unserem Falle manche Schwierigkeiten zu überwinden sein würden. Zu pharmakologischen Zwecken, d. h. zur Feststellung muskellähmender Wirkungen, ist die Versuchsmethode ohne Frage in den Fällen sehr geeignet, wo es sich um Substanzen handelt, welche intensiv wirken und schon in kleineren Mengen den Muskel lähmen, weit weniger dagegen für Stoffe, welche langsam und erst in grösseren Dosen den Muskel afficiren. Gewisse Unvollkommenheiten, welche der Apparat seiner ganzen Ausführung nach besitzt, machen sich dann um so mehr geltend. Namentlich die Frage, in welcher Weise die Substanz am besten in den Körper des Versuchsthieres einzuführen ist, verursacht auch hier nicht geringe Schwierigkeiten. Die Salze wirken bei Einführung in den Magen zu schwach, nur bei Versuchen mit dem Kaliumsalz kann diese Applicationsart noch von Erfolg sein;

1) Rosenthal, Archiv für Physiologie. S. 187. 1880.

2) Hoffmann, Pharmakolog. Studien über die Alkaloïde der Quebrachorinde etc. Diss. Halle 1884.

Digitized by Google

aber die subcutane Injection einer stärkeren Salzlösung in grösserer Menge afficirt an sich schon die Muskeln und ihre Leistungsfähigkeit unter Umständen nicht unbedeutend, und in beiden Fällen können auch noch andere indirecte Wirkungen, z. B. Folgen von Circulationsstörungen durch eine Wirkung auf das Herz etc. hinzukommen. Der Ersatz des ganzen Blutes durch die Salzlösung, welcher sich hier auch schwer in vollkommener Weise ausführen lässt, falls man das nämliche Thier zuerst zur Controle benutzen und dann erst vergiften will, beeinträchtigte an sich die Leistungsfähigkeit der Muskeln so sehr, dass wir von dieser Methode der Einführung zurückkamen und schliesslich doch die subcutane Injection des Salzes unter dem Vergleiche mit einer gleich starken und gleich grossen injicirten Kochsalzmenge bevorzugten. Es gelang uns so auch Resultate zu gewinnen, welche die bei unserer ersten Versuchsreihe gewonnenen bestätigten.

Vielleicht wären uns auch die Versuche, bei denen das Blut von vorneherein durch eine Salzlösung ersetzt wurde, besser gelungen, wenn wir über ein geeignetes Froschmaterial hätten verfügen können; allein die Beschaffung eines solchen verursachte in diesem Sommer grosse Schwierigkeiten. Der Apparat ist so eingerichtet, dass man nur Frösche von einer gewissen, ziemlich bedeutenden Grösse für die Versuche mit demselben verwenden kann. Wir mussten deshalb fast ausschliesslich Esculenten benutzen, welche durchaus nicht immer die erforderlichen Qualitäten, namentlich Frische und Ausdauer besassen.

In Betreff einer genaueren Beschreibung des Apparates können wir auf die oben erwähnten Arbeiten verweisen. Dem Thiere, und zwar direct der Musculatur der Oberschenkel, werden bei diesen Versuchen in gleichen Zeitintervallen gleich starke Reize zugeführt, und da durch jede Streckung der im Ruhezustand stark flectirten Schenkel ein Gewicht gehoben wird, welches nach beendeter Zuckung nicht wieder herabsinken kann, so lässt sich die nach einer beliebigen Zahl von Zuckungen erreichte Hubhöhe messen und daraus die Gesammtarbeit oder die durchschnittlich bei jeder einzelnen Zuckung geleistete Arbeit berechnen.

Die so gewonnenen Werthe entsprechen freilich nicht der wirklich geleisteten Arbeit, geben aber einen brauchbaren Maassstab für diese, indem die wirklich geleisteten Arbeitsgrössen den Hubhöhen annähernd proportional sind. Von dem Umstande, dass die Muskeln des Thieres zur Hebung des Gewichtes an einem Hebelarm angreifen, ist dabei natürlich ganz abzusehen; aber die Hebung des Gewichtes

Digitized by Google

bildet nicht die gesammte Arbeit, welche das Thier leistet, sondern das Thier hat ausserdem noch bei jeder Zuckung eine in einer gewissen Spannung befindliche Spiralfeder stärker zu spannen, und nach Beendigung der Zuckung geht die Feder dann wieder in den ursprünglichen Spannungsgrad zurück. Bezeichnet h die Hubhöhe, g das Gewicht und x den Theil der Arbeit, welcher zur Spannung der Feder verbraucht wird, so wäre die Gesammtarbeit

$$= hg + x.$$

Wenn sich nun h verändert, z. B. doppelt so gross wird, was wir durch h′ bezeichnen wollen, so würde sich natürlich $hg + x : h'g + x$ nicht wie $h : h'$ verhalten, wenn sich nicht auch der Werth x proportional verändert, d. h. wenn nicht

$$x : x' = h : h';$$

denn der Werth x ist im Verhältniss zu hg keineswegs verschwindend klein. Thatsächlich ist jenes aber auch annähernd der Fall, mit der Grösse h wächst auch die Grösse x, d. h. um das Gewicht höher zu heben, muss das Thier auch die Feder stärker spannen. Da jedoch eine genaue Proportionalität nicht besteht, so geben die Veränderungen des Werthes hg (den wir berechnen) immer nur einen annähernden Maassstab für die Veränderungen der wirklichen Leistung, zumal auch der Spannungsgrad der Feder im Ruhezustand des Thieres nicht während der ganzen Dauer des Versuches völlig unverändert bleiben kann. Aus diesen und anderen Gründen schwanken auch beim normalen Thiere die gewonnenen Werthe innerhalb gewisser Grenzen, selbst wenn man Durchschnittswerthe aus einer nicht geringen Anzahl von Einzelzuckungen berechnet. Tritt jedoch eine Herabsetzung der directen Muskelerregbarkeit durch die Einwirkung der vergiftenden Substanz innerhalb gewisser Zeit ein, so macht sich dies in so augenfälliger Weise geltend, dass sich sichere Schlussfolgerungen sehr wohl daraus entnehmen lassen, namentlich wenn man mit nicht zu starken Reizen arbeitet. Da bei diesen Versuchen recht bedeutende Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Muskeln gestellt werden, so machen sich meist erhebliche Verminderungen der Leistung schon zu einer Zeit geltend, wo die Muskeln auf directe Reize mit faradischen Strömen noch recht kräftig reagiren und wo auch das Herz noch völlig regelmässig und kräftig functionirt. Nur wo die muskellähmende Wirkung einer Substanz eine sehr schwache ist und sehr langsam eintritt, da kann das Versuchsresultat ein unsicheres werden.

Wir liessen bei unseren Versuchen fast durchgehends je 4 mal 10 Zuckungen (stets in Intervallen von 4 Secunden zwischen je

Digitized by Google

2 Reizen) hintereinander ausführen, wobei nach jedem Turnus von 10 Zuckungen die Hubhöhe gemessen wurde. Die 40 Reizungen wurden meist innerhalb je 7 Minuten, seltener in grösseren Zwischenräumen wiederholt. War die durchschnittliche Normalleistung aus etwa 80—120 Zuckungen berechnet worden, so wurde dem Thiere das betreffende Salz zugeführt und mit dem Versuche in gleicher Weise fortgefahren, bis die Arbeitsleistung unter den bezüglichen Bedingungen entweder ganz gering geworden, oder nach einer grösseren Anzahl von Zuckungen nicht bedeutender verringert war, als es auch beim normalen Muskel der Fall gewesen wäre. Den Strom lieferte die oben beschriebene Meidinger'sche Batterie, ebenso wurde der Stöhrer'sche Inductionsapparat und zur Abblendung der Schliessungsinductionsschläge der eingeschaltete Unterbrechungsschlüssel (s. oben) benutzt. Die Reizungen geschahen durch Handhabung des Hauptschlüssels in den oben angegebenen Zeitintervallen, welche durch die Schläge eines Secundenpendels markirt wurden. Bei den Messungen der Hubhöhe wurden die Bruchtheile des Millimeters abgeschätzt.

1. Versuch (normal). Rana esculenta, 100,5 g schwer. Gehobenes Gewicht: 112,0 g, R. A. = 45 mm.[1])

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
10	17,8	222,6	10	15,8	182,0
10	20,2		10	16,5	
10	20,0		10	16,2	
10	21,5		10	16,5	
10	18,8	222,6	10	14,2	170,2
10	18,2		10	14,5	
10	20,4		10	16,3	
10	22,1		10	15,8	
10	19,5	219,0	10	14,5	178,6
10	18,7		10	16,1	
10	20,8		10	17,2	
10	19,2		10	16,0	
10	18,0	207,2	10	16,8	180,6
10	18,0		10	16,8	
10	18,5		10	15,0	
10	19,5		10	15,9	
10	14,0	178,6	10	12,5	162,4
10	15,5		10	14,8	
10	17,3		10	15,3	
10	17,0		10	15,4	

1) Auch hier stets vom Nullpunkt der Schlittentheilung (weiteste Entfernung der Rollen) an gerechnet; s. oben.

Digitized by Google

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
10	14,8	172,5
10	14,7	
10	15,0	
10	17,1	
10	12,8	147,0
10	12,2	
10	13,2	
10	14,3	
10	12,0	145,0
10	12,8	
10	13,2	
10	13,8	
10	12,5	151,2
10	13,7	
10	14,0	
10	13,8	
10	11,8	157,9
10	15,0	
10	14,2	
10	15,4	
10	11,0	154,5
10	14,0	
10	15,0	
10	15,2	
10	11,5	149,8
10	13,0	
10	14,0	
10	15,0	

Versuch beendet.

Dauer des Versuches: 2 h. 30 m. — Zahl der Reize: 680.

2. Versuch (ClK). R. esculenta, 105,0 g schwer. Gehobenes Gewicht: 92,0 g; R. A. = 45 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
160	194,8	112,0

Injection von 0,1 ClK in den Magen; da das Thier die Flüssigkeit sofort wieder entleert, wird die Injection wiederholt.

10	13,0	127,2
10	14,0	
10	14,8	
10	14,5	
10	10,0	84,4
10	9,5	
10	9,5	
10	7,7	
10	8,0	55,7
10	6,0	
10	6,0	
10	4,2	

Gehobenes Gewicht: 42,0 g.

10	6,0	17,6
10	4,5	
10	3,5	
10	2,8	

Gehobenes Gewicht: 22,0 g.

10	4,0	6,6
10	2,0	

Dauer des Versuches nach der Injection: 38 Minuten.

Die Wirkung des Kaliumsalzes auf die Muskeln tritt hier, obschon das Salz in den Magen injicirt wurde, rasch und in sehr ausgesprochener Weise hervor. Einige Zeit nach Beendigung des Versuches zeigte sich dann auch eine Veränderung der Herzthätigkeit, namentlich eine Störung des rhythmischen Wechsels zwischen Vorhof- und Ventrikelcontractionen.

Bei einem analogen Versuche, bei welchem nur 0,05 g ClK in den Magen einer Esculenta injicirt wurden, war die Abnahme der Arbeitsleistung eine sehr allmähliche und langsame, die Dosis also

Digitized by Google

unter diesen Bedingungen zu gering. Es ist das wohl verständlich, wenn man erwägt, dass auch beim Frosch der Resorption des Salzes ins Blut die Wiederausscheidung bis zu einem gewissen Grade parallel gehen kann.

3. Versuch (ClK). R. temporaria, 67,0 g schwer. Gehobenes Gewicht: 92,0 g; R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
200	188,5	86,6
Subcutane Injection von 0,04 g ClK.		
10	6,4	62,8
10	6,6	
10	6,9	
10	7,4	
10	8,0	69,0
10	8,0	
10	6,8	
10	7,2	
10	6,3	49,9
10	6,3	
10	4,5	
10	4,6	

Von da ab ist das Thier nicht mehr im Stande, das Gewicht zu heben, resp. die Spannung der Feder zu überwinden.

Dauer des Versuches nach der Injection: 21 Minuten.

Da es sich um ein relativ kleines Thier handelte, so war die Arbeitsleistung von vornherein eine geringe; sie sinkt nach der subcutanen Injection des Kaliumsalzes mit geringen Schwankungen ziemlich rasch auf Null herab.

4. Versuch (ClRb). R. temporaria, 81,0 g schwer. Gehobenes Gewicht: 92,0 g: R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
80	101,2	119,0
Subcutane Injection von 0,04 ClRb.		
10	17,8	159,4
10	16,3	
10	18,1	
10	17,1	
(Starke fibrilläre Zuckungen an der Injectionsstelle.)		
10	17,0	156,4
10	17,1	
10	17,3	
10	16,6	
10	16,8	154,3
10	16,0	
10	17,4	
10	16,9	
10	15,8	142,6
10	14,9	
10	15,2	
10	16,1	
10	17,0	147,2
10	15,6	
10	15,5	
10	15,9	
10	15,2	140,5
10	15,8	
10	14,2	
10	14,8	
10	14,2	133,4
10	15,0	
10	14,6	
10	14,2	

Digitized by Google

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
10	15,6	134,3	10	11,0	100,7
10	14,6		10	11,3	
10	14,6		10	10,7	
10	13,6		10	10,8	
10	13,0	120,7	10	8,8	92,0
10	13,9		10	10,7	
10	13,1		10	10,5	
10	12,5		10	10,0	
10	11,8	110,4	10	8,5	91,1
10	12,1		10	10,4	
10	11,9		10	9,9	
10	12,2		10	10,8	
10	11,5	101,2	10	9,0	85,1
10	11,5		10	9,9	
10	10,0		10	9,1	
10	11,0		10	9,0	

Versuch aufgegeben. Das Thier ist noch sehr lebhaft. — Dauer des Versuches nach der Injection: 1 h 44 m.

Die subcutane Injection der geringen Menge ClRb ruft eine anfängliche Erhöhung der Arbeitsleistung hervor, welche letztere dann äusserst langsam und allmählich abnimmt, so dass eine deutliche muskellähmende Wirkung sich hier nicht nachweisen lässt.

Ein analoger Versuch, bei welchem jedoch 0,1 ClRb in den Magen injicirt wurde, ergab nahezu das gleiche Resultat.

5. Versuch (ClRb). R. esculenta, 75,0 g schwer. Gehobenes Gewicht: 92,0 g; R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
120	237,9	182,4	Mehrere starke unwillkürliche Zuckungen, starke Unruhe.		
Subcutane Injection von 0,1 ClRb, wovon ein geringer Theil wieder ausfliesst.			10	16,9	112,5
			10	13,1	
			10	9,0	
			10	9,9	
10	20,8	195,5	Starke fibrilläre Zuckungen.		
10	22,0		10	5,9	33,6
10	21,2		10	5,9	
10	21,0		10	2,2	
10	23,8	169,1	10	0,6	
10	20,2		Von da ab hebt das Thier nichts mehr.		
10	15,5				
10	14,0				

Dauer des Versuches nach der Injection: 30 Minuten.

Hier sinkt nach der subcutanen Injection von ClRb die Arbeitsleistung nach vorübergehender Erhöhung sehr rasch auf Null herab.

Digitized by Google

6. Versuch (ClRb). R. esculenta, 92,0 g schwer. Gehobenes Gewicht: 112,0 g; R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
80	231,7	324,4	10	24,7	
Subcutane Injection von 0,15 ClRb.			10	19,3	212,2
10	26,8		10	15,7	
10	26,4	323,7	10	15,5	
10	29,2		10	17,9	
10	33,2		10	12,9	148,4
Starke fibrilläre Zuckungen.			10	11,5	
10	33,1		10	10,7	
10	33,1	373,5	10	10,0	
10	35,2		10	6,0	69,4
10	32,0		10	5,2	
Aeusserst starke fibrilläre Zuckungen an den verschiedensten Theilen des Körpers.			10	3,6	
10	34,8		10	4,8	
10	32,2	341,0	10	1,2	21,8
10	30,1		10	0,9	
10	24,7		10	0,9	

Herz blossgelegt schlägt regelmässig, nicht zu langsam, nur der Ventrikel etwas peristaltisch.

Dauer des Versuches nach der Injection: 47 Minuten.

Die subcutane Injection des Rubidiumsalzes (10 proc.) ruft hier zunächst eine nicht unbeträchtliche Erhöhung der Arbeitsleistung nebst heftigen fibrillären Muskelzuckungen, dann aber eine sehr rasche Abnahme der Leistung bis auf Null hervor, ohne dass das Herz bereits hochgradig afficirt wäre.

Bei einem analogen Versuche, bei welchem 0,2 ClRb einer sehr grossen, aber durch einen vorhergehenden Normalversuch bereits etwas geschwächten Esculenta subcutan injicirt wurden, sank die Arbeitsleistung sofort ohne Steigerung rapide ab (von 284 auf Null nach 90 Zuckungen).

7. Versuch (ClCs). R. temporaria, 54 g schwer. Gehobenes Gewicht: 92,0 g; R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
120	107,3	82,4	Dann Injection von 1,2 proc. ClCs-Lösung in das Gefässsystem.		
Darauf Ersatz des Blutes durch 1,2 proc. Kochsalzlösung.			10	9,0	
			10	8,8	78,2
80	69,9	80,4	10	8,6	
			10	7,6	

Digitized by Google

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
10	6,0	48,3	10	4,0	25,3
10	5,0		10	4,0	
10	5,7		10	1,5	
10	4,3		10	1,5	

Dann Absinken der Leistung auf Null.

Die directe Einführung des Cäsiumsalzes in das Gefässsystem ruft somit ein ziemlich rasches Abfallen der Leistung auf Null hervor; doch ist die Leistung bei dem relativ kleinen Thiere von vorneherein eine absolut geringe.

Versuche, bei welchen das Cäsiumsalz in den Magen des Thieres injicirt wurde, liessen eine deutliche muskellähmende Wirkung nicht erkennen.

8. Versuch (ClCs). R. esculenta, 78 g schwer. Gehobenes Gewicht: 112,0 g; R. A. = 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:	Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
80	150,1	210,2	10	13,3	122,4
Subcutane Injection von 0,13 ClCs.			10	10,9	
10	16,0	183,7	10	9,6	
10	15,6		10	9,9	
10	16,3				
10	17,7		10	10,9	89,0
10	19,0	184,2	10	7,6	
10	16,2		10	7,4	
10	16,8		10	5,9	
10	13,8		Allmählich entleert das Thier Luft.		
Das Thier ist äusserst stark aufgeblasen.			40	14,1	39,5

Von da ab sinkt die Leistung rasch auf Null herab. — Fibrilläre Zuckungen waren während des Versuches äusserst wenig zu beobachten. — Bald nach Beendigung des Versuches zeigt das blossgelegte Herz einen unregelmässigen Rhythmus, die Contractionen sind schwach und verlangsamt, mitunter diastolische Pausen; doch wird die Herzaction allmählich wieder eine bessere, regelmässigere und kräftigere, und nach einiger Zeit tritt vollständige Erholung des Herzens ein.

Dauer des Versuches nach der Injection: 32 Minuten.

Die subcutane Injection des Cäsiumsalzes in concentrirter Lösung (10proc.) bewirkt demnach ein ziemlich rasches Absinken der Leistung auf Null herab. Da sich jedoch erwarten liess, dass hier wie im Versuch 6 die subcutane Injection einer so concentrirten Salzlösung an sich schon geeignet sein könnte, die Leistungsfähigkeit der

Digitized by Google

Muskeln wesentlich zu beeinflussen, so wurde bei dem folgenden Versuche eine entsprechende Menge einer 10proc. ClNa-Lösung subcutan injicirt.

9. Versuch (ClNa). R. esculenta, 84 g schwer. Gehobenes Gewicht: 112,0 g; R. A. — 50 mm.

Zahl der Reize:	Hubhöhe in mm:	Durchschnittsleistung pro Zuckung in Grammomillimetern:
160	427,2	299,1
Subcutane Injection von 0,13 ClNa.		
10	18,6	
10	19,7	223,4
10	21,0	
10	20,5	
10	18,4	
10	18,7	201,0
10	17,1	
10	17,6	
10	17,0	
10	15,5	174,2
10	15,0	
10	14,7	
10	14,7	
10	13,6	153,4
10	12,9	
10	13,6	
10	12,9	
10	11,2	131,6
10	11,0	
10	11,9	
10	12,5	
10	11,5	123,2
10	10,8	
10	10,2	
10	12,1	
10	10,1	119,8
10	10,7	
10	9,9	
10	9,0	
10	9,4	106,4
10	9,9	
10	9,7	
10	9,2	
10	7,3	90,4
10	7,4	
10	8,4	
10	8,0	
10	7,7	84,0
10	7,4	
10	6,9	
10	8,0	
10	6,5	84,0
10	6,9	
10	8,6	
10	7,4	
10	7,4	78,4
10	6,3	
10	6,9	

Versuch aufgegeben. Dauer des Versuches nach der Injection: 1 h. 25 m.

Es zeigt sich also, dass auch die subcutane Injection der 10proc. Kochsalzlösung eine bedeutende und namentlich anfänglich rasche Abnahme der Arbeitsleistung hervorruft; aber die Abnahme ist doch ganz anderer Art, als bei den entsprechenden Versuchen mit ClRb und ClCs (Versuche 6 und 8); denn während bei letzteren die Leistung in ziemlich constanter Weise bis auf Null herabgeht, nimmt sie hier etwa von der 200. Zuckung an (nach der Injection) nur sehr langsam ab und hält sich selbst über die 400. Zuckung hinaus auf einer nicht unbeträchtlichen Höhe.

Digitized by Google

Die im Obigen auswahlsweise mitgetheilten Versuche am ganzen Thiere haben somit in Betreff der muskellähmenden Wirkung des Rubidium- und Cäsiumsalzes unsere durch die erste Versuchsreihe gewonnenen Resultate im Wesentlichen bestätigt. Sie gewinnen jedoch ein weiteres Interesse dadurch, dass sie nach bestimmten Richtungen hin eine klarere Beurtheilung der einschlägigen Fragen ermöglichen, wovon im folgenden Abschnitte sogleich die Rede sein soll.

C. Resultate.

Ueberblicken wir noch einmal die in unseren beiden Versuchsreihen gewonnenen Resultate, so hat sich Folgendes ergeben:

Das Rubidiumchlorid übt ohne Zweifel einen nicht unerheblichen directen Einfluss auf die quergestreiften Muskeln des Frosches aus und reiht sich dieser seiner Wirkung nach dem Kaliumsalz zunächst an. Allerdings können bei den Versuchen mit allen diesen Salzen Einwirkungen gewissermaassen physikalischer Art durch Diffusionsströme, Wasserentziehung etc., kurz sogenannte „locale Wirkungen" der leicht löslichen, leicht diffundirbaren Salze mit in Betracht kommen, und es kann schwierig sein, von vorneherein die Grenzen dieser Wirkungen und der dadurch bedingten Functionsstörungen gegenüber der eigentlichen chemischen Einwirkung des Salzes auf den Muskel festzustellen. Dass die beiden Momente durchaus von einander unterschieden werden müssen, kann keinem Zweifel unterliegen; denn das erstere ist durch die moleculäre Affinität des Salzes zum Wasser, sowie durch sein Diffusionsvermögen, das letztere dagegen durch moleculäre Affinitäten zu anderen Bestandtheilen der Muskelsubstanz wohl ohne Frage bedingt. Dass das Diffusionsvermögen des Salzes von wesentlichem Einfluss auf die Art seiner localen Wirkung ist (wenn auch die Resorption des Salzes von einer Schleimhaut aus nicht mit einem einfachen Diffusionsvorgang identificirt werden darf), das geht auch aus unseren Versuchen sicher hervor. Wir haben oben gesehen, dass das Rubidiumsalz weit rascher, als das entsprechende Salz des Cäsiums, durch eine Membran diffundirt. Damit stimmt die Thatsache überein, dass das Rubidiumsalz bei subcutaner Injection concentrirterer Lösungen nicht nur heftige fibrilläre Zuckungen der Muskeln hervorruft, sondern auch die Leistungsfähigkeit derselben beträchtlich steigert. Die Lösung des Cäsiumsalzes von gleicher Concentration wirkt in dieser Hinsicht weit weniger auffallend. Es ist schon früher, namentlich durch Buchheim, darauf hingewiesen worden, in welcher Weise

Digitized by Google

diese „locale Wirkung" der bezüglichen Salze zu Stande kommt: infolge der hervorgerufenen Diffusionsströme wird sowohl dem Gewebe, hier also dem Muskel, als auch dem in den Gefässen desselben circulirenden Blute Wasser entzogen, wodurch eine Stase der Blutkörperchen mit all ihren Folgezuständen eintreten kann, und diese Momente führen natürlich auch eine Veränderung in der Function der bezüglichen Körpertheile herbei. Beim Muskel kann sich diese Functionsstörung nun unter Umständen als Reizung äussern, und es ist von Interesse, zu sehen, wie nicht nur fibrilläre Zuckungen eintreten, die übrigens auch am isolirten Muskel, also durchaus nicht etwa nur auf reflectorischem Wege hervorgerufen werden, sondern wie in der That auch die Arbeitsleistung der Muskeln unter sonst gleichen Bedingungen beträchtlich gesteigert werden kann.[1]) Die Unterschiede in dieser Hinsicht sind freilich bei der Wirkung verschiedener Salze ziemlich beträchtliche, so dass es fraglich erscheinen könnte, ob es sich dabei wirklich nur um quantitative Differenzen (der Diffusionsfähigkeit etc.) handelt, oder ob nicht auch für diese Wirkung schon besondere moleculäre Affinitäten des Salzes zu einzelnen Bestandtheilen der Muskelsubstanz in Betracht kommen können. In diesem Falle könnten also selbst qualitative Differenzen vorhanden sein, eine Frage, die zunächst noch nicht sicher zu beantworten ist.

Auch bei der Wirkung der betreffenden Salze auf das Herz des Frosches begegnen wir genau den gleichen Verhältnissen: das Rubidiumsalz wirkt bei subcutaner Injection selbst kleiner Dosen (0,02 etc.) anfänglich heftig erregend und führt fast einen systolischen Herzstillstand, ähnlich wie das Digitalin, herbei; dann erst machen sich Erscheinungen geltend, welche auf eine beginnende Lähmung des Herzens schliessen lassen. Dieselben steigern sich mehr und mehr, doch kann schliesslich wieder vollständige Erholung des Herzens eintreten. Dieser letztere Umstand ist für die Wirkung aller dieser Salze charakteristisch, auch für die der Kaliumverbindungen, wie in Betreff des Warmblütterherzens bereits aus den Untersuchungen von Boehm, Mickwitz und Sorgenfrey sich ergeben hat.

1) Auch diejenigen Muskelgifte, welche den Muskel dadurch lähmen, dass sie ihn todtenstarr machen, rufen anfänglich und in kleineren Dosen eine Erhöhung der Arbeitsleistung hervor (vgl. Kobert, l. c.), die jedoch wahrscheinlich auf ganz anderen Ursachen beruht, als die durch die Wirkung des Salzes bedingte Erhöhung. Uebrigens bewirken auch andere Gruppen von muskellähmenden Giften (Kupfer, Aspidosamin etc.) unter Umständen anfänglich eine Steigerung der Leistung.

Digitized by Google

Auch bei den Körpermuskeln folgt auf die Erhöhung der Leistungsfähigkeit sehr bald die Lähmung durch die Einwirkung des Rubidiumsalzes. Dass auch bei dem Zustandekommen dieses Effectes die Folgen der „localen Wirkung" des Salzes unter Umständen wesentlich mit betheiligt sein können, das ergibt sich aus der bei unserem letzten Versuche gemachten Beobachtung, nach welcher auch durch die subcutane Application einer sehr concentrirten Kochsalzlösung eine bedeutende Verminderung der Arbeitsleistung der Muskeln erzeugt wird. Die Art der Abnahme ist jedoch hier ganz anders wie dort, und berücksichtigt man zugleich die in unserer ersten Versuchsreihe gewonnenen Resultate, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass das Rubidiumchlorid infolge einer specifischen Einwirkung auf die Muskelsubstanz die letztere lähmt und sich darin dem Kaliumsalz zunächst anschliesst.

Die Folgen der muskellähmenden Wirkung machen sich in verschiedener Weise geltend, je nach dem Grade der Einwirkung des Salzes. Hierfür sind namentlich die Versuche am isolirten Muskel, die Form der sogenannten „Ermüdungscurve" des Muskels, von Wichtigkeit. Die letztere verändert in den niederen Graden der Wirkung des Salzes ihre Form derart, dass bei gleicher Höhe der Anfangszuckung die Abnahme der Contractionshöhen anfänglich weit schneller als späterhin erfolgt, die Curve demnach eine weit stärkere Convexität zur Abscisse zu erhält. Es ist dies eine Veränderung, wie man sie in noch weit höheren Graden bei ganz schwacher Einwirkung der Bleiverbindungen auf den Muskel beobachtet hat.[1]) Eine solche Veränderung der Curve kann übrigens auch das Kochsalz in concentrirteren Lösungen hervorrufen, und es kann fraglich erscheinen, ob dieselbe hier wie im oben erwähnten Versuche mit Kochsalz lediglich Folge der „localen Wirkung" ist, oder ob eben auch das Natriumsalz in grösseren Mengen nicht ohne eine, wenn auch sehr schwache specifische Einwirkung auf den Muskel bleibt, d. h. ob wir es wirklich mit qualitativen oder nicht etwa nur mit bedeutenden quantitativen Unterschieden zu thun haben. Wirkt das Rubidiumsalz in grösseren Mengen auf den Muskel ein, so ist hier, wie bei der Wirkung der Kaliumsalze, die Erscheinung eine wesentlich andere: es wird dann gleich die Höhe der Anfangsleistung bedeutend erniedrigt, die Leistung fällt aber ausserdem auch rapide ab; in noch höheren Graden leistet der Muskel überhaupt von Anfang an nichts mehr und ist unerregbar geworden, kurz das

1) Vgl. Harnack, Dieses Archiv. Bd. IX. S. 152.

Digitized by Google

nämliche Verhalten, wie es die meisten muskellähmenden Gifte (Kupferdoppelsalze etc.) hervorbringen.

Schliesst sich so das Rubidium in seiner Muskelwirkung ganz an das Kalium an, so wirkt letzteres in dieser Hinsicht doch bedeutend intensiver, d. h. es sind zur Erzeugung des gleichen Grades der Wirkung weit grössere Dosen vom Rubidiumsalz erforderlich (siehe Versuch 6 der ersten Reihe).

Das Cäsiumchlorid wirkt nach unseren Versuchen bedeutend schwächer als das Chlorrubidium auf den Muskel ein, wenn auch andererseits ohne Zweifel stärker als das Chlornatrium. In weitaus den meisten Fällen lassen sich nur jene schwachen Grade der Einwirkung auf den Muskel beobachten, bei welchen keine Erniedrigung der Anfangsleistung zu Stande kommt, die Ermüdungscurve jedoch, welche beim normalen Muskel unter den bezüglichen Bedingungen nahezu geradlinig verläuft, eine stärkere Convexität zur Abscisse zu erhält. In zwei am isolirten Muskel angestellten Versuchen sahen wir jedoch eine weit stärkere lähmende Wirkung durch das Cäsiumsalz hervorgerufen werden, und zwar waren dies gerade Versuche, bei denen der Muskel im einen Falle zufällig leicht angeschnitten, im anderen absichtlich durch zwei Längseinschnitte in die fibröse Scheide geschlitzt worden war. Hieraus und aus einigen anderen Beobachtungen lässt sich entnehmen, dass das Cäsiumsalz vermöge seiner geringeren Diffusionsfähigkeit langsamer in die Muskelsubstanz eindringt und dass für den Unterschied in der Intensität der Wirkung dieser Umstand wenigstens zum Theil in Betracht kommt. Auch die anfänglich erregende Wirkung des Cäsiumsalzes ist beträchtlich geringer, als die des Rubidiums, was auch die Versuche am Herzen erweisen. Fibrilläre Zuckungen treten am isolirten Muskel, wie an den Körpermuskeln des intacten Thieres, bei Weitem nicht in so heftiger Weise hervor. So zeigt sich also von verschiedenen Seiten her in unzweideutiger Weise, einen wie grossen Einfluss die Diffusionsfähigkeit des Salzes auf gewisse Wirkungen des letzteren ausüben kann. Ermöglicht man einen rascheren Eintritt des Cäsiumsalzes in die Muskelsubstanz, so wirkt dasselbe, und zwar ohne Zweifel auch infolge einer specifischen Einwirkung auf die Muskelsubstanz, lähmend auf die letztere ein.

So nimmt also das Cäsium gewissermaassen seinen Platz zwischen dem Rubidium und dem Natrium ein. Vom Chlorammonium und von den Lithiumsalzen wissen wir, dass jenes nur sehr schwach, diese dagegen gar nicht muskellähmend wirken. Sehen wir von diesen beiden zunächst ab, so bilden Kalium,

Digitized by Google

Rubidium, Cäsium und Natrium gewissermaassen eine Reihe mit absteigender Intensität der muskellähmenden Wirkung: man könnte geneigt sein, zu sagen, dass die scheinbar weite Kluft, welche zwischen Kalium und Natrium gerade in Betreff dieser Wirkung besteht, durch die beiden anderen Glieder der Reihe gewissermaassen ausgefüllt wird, aber soweit geht unsere Einsicht in das Detail dieser Verhältnisse doch noch nicht, um mit Sicherheit beurtheilen zu können, ob die Salze der verschiedenen Alkalimetalle nicht doch in qualitativ verschiedener Weise auf die Muskelsubstanz einwirken.

Der Versuch, die Intensität der Wirkungen der bezüglichen Salze zu der Höhe des Atomgewichtes der betreffenden Metalle in Relation zu setzen, ist ohne Frage ein gänzlich verfehlter, da die Atomgewichte in der Reihenfolge: Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium und Cäsium zunehmen. Es lässt sich demnach nach keiner Richtung hin eine constante Beziehung auffinden.

Wir hatten die obige Mittheilung bereits beendet, als uns durch die Güte des Herrn Dr. Kobert noch ein Referat über eine der neuesten Zeit entstammende Arbeit zuging: es sind dies die von Brunton und Cash[1]) ausgeführten Untersuchungen, welche sich auf eine grosse Anzahl verschiedener Salze der Alkalimetalle, wie der alkalischen Erden u. s. w. erstrecken. Auch mit Rubidium- und Cäsiumverbindungen haben die Verfasser Versuche angestellt, und zwar suchten sie vorzugsweise bei Fröschen die Einwirkung der verschiedensten Salze auf die motorischen Nerven und auf die Muskeln festzustellen. Ihre Resultate scheinen insofern mit den unsrigen übereinzustimmen, als auch nach ihren Untersuchungen die Rubidiumverbindungen unter allen Alkalisalzen am stärksten unter Umständen erregend auf die Muskeln einwirken, weit stärker als die Cäsiumsalze, während sie andererseits auch recht intensiv lähmend auf die Muskeln wirken, wenngleich nicht so heftig wie die Kaliumsalze. Auf die motorischen Nerven scheinen die Rubidiumsalze nur in geringem Grade einzuwirken.

1) Brunton und Cash, Philosophical Transact. 1884. I. p. 297.

Halle, im November 1884.

Digitized by Google

X.

Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.

Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten fünf Tagen.

Von

Sophie Lubnitsky,

aus Bialystock.

(Hierzu Tafel I. II.)

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Zusammensetzung der Thromben in den ersten fünf Tagen. Es handelt sich dabei wesentlich um zwei Fragen: zunächst um die Bildung des Thrombus aus den Elementen des Blutes, und zweitens um seine ersten Umwandlungen und namentlich die Bedeutung des Zustandes, welchen Langhans als Canalisation bezeichnet hat.

Bekanntlich hat Zahn (Virch. Arch. LXII. Bd. S. 81) zuerst die Bildung der Thromben am lebenden Thiere direct unter dem Mikroskop verfolgt, und zwar die Bildung verschiedener Thromben: derjenigen, welche bei Zerrung, Verwundung, sowie bei chemischer Alteration der Gefässwand und um Fremdkörper entstehen. Er kam dabei, wie bekannt, zu dem in allen Fällen gleichen Resultate, dass die weissen Thromben auf eine Agglomeration farbloser Blutkörper zurückzuführen sind, welche an der veränderten Stelle der Gefässwand haften bleiben und zu einer gleichmässigen Masse verschmelzen. Die exacte Methode der Untersuchung, sowie auch die gleichzeitig erschienenen Arbeiten von Alex. Schmidt, nach welchen auch bei der Leichengerinnung die farblosen Blutkörperchen eine bedeutende Rolle spielen, verschafften dieser Ansicht rasch eine allgemeine Geltung. Die Beobachtungen von Piters (Arch. de physiol. 1876. p. 230) bestätigten dieselbe.

Die erste Opposition gegen sie ging von Hayem (Recherches sur l'anatomie normale et pathologique du sang. 1878) aus. Derselbe suchte den Beweis zu führen, dass die Gerinnung ausschliesslich Function seiner Hämatoblasten sei. Bei der gewöhnlichen Leichengerinnung verlieren sie ihre rundliche scheibenförmige Gestalt, werden zackig und ihre Fortsätze verlängern sich zu den feinen

Digitized by Google

Fibrinfäden. Er untersuchte ferner die Thromben (Comptes rendus. 1882. 18. Juli), die in Arterienwunden entstehen und die Blutung zum Stillstand bringen, also gerade diejenigen Thromben, die den Gegenstand der vorliegenden Untersuchung bilden. Er fand auch diese von den Hämatoblasten gebildet. Er hat allerdings nicht direct unter dem Mikroskop beobachtet, wie dieselben an dem Wundrande haften bleiben und sich zusammenballen; das ausfliessende Blut hindert nach seiner Darstellung die directe Beobachtung der Processe, die am Wundrande selbst sich abspielen. Erst wenn das Blut etwas langsamer ausströmt, sieht man, dass die Wundränder von dicht aneinanderliegenden Blutplättchen bedeckt sind. Nur wenige farblose Blutkörperchen sind beigemengt, aber diese sind sphärisch, mit glatten Oberflächen versehen, noch contractil, während die Hämatoblasten stark verändert und zu einer gleichmässigen Masse zusammengeflossen sind.

Fast gleichzeitig mit dieser kurzen Mittheilung erschien die Arbeit von Bizzozero (Virch. Archiv. XC. Bd. S. 261), welcher in diesem Punkte zu dem gleichen Resultate kam. Bizzozero belegt die Gebilde mit dem Namen der Blutplättchen und dieses Namens wollen wir uns ebenfalls bedienen, da die Hayem'sche Bezeichnung sich auf die noch von Vielen und namentlich auch von Bizzozero bestrittene Umwandlung derselben zu rothen Blutkörpern bezieht. Auch der italienische Forscher sieht in ihnen die Elemente, welche bei der Gerinnung die wichtigste Rolle spielen, und zwar sowohl bei der Leichengerinnung, wie bei der Thrombose. Direct beobachtet hat er die Entstehung der Thromben, die bei leichtem, mit der Nadel ausgeübtem Druck, sowie bei Zerrung der Gefässwand entstehen. Es bleiben die Blutplättchen, gelegentlich auch ein farbloses Blutkörperchen haften und fliessen zu einer zähen, deutlich körnigen Substanz zusammen; indess die Zahl der farblosen Blutkörperchen ist immer nur eine geringe und ihr Steckenbleiben ist etwas Secundäres; die Anhäufung der Blutplättchen tritt zuerst auf, selbst grosse Thromben bestehen vorzugsweise aus Blutplättchen.

Gegen die Lehre von Bizzozero hat Weigert (Fortschritte der Medicin. 1883. Nr. 12. 13) entschieden Einsprache erhoben, vorzugsweise auf Grund der zahlreichen, unter Alex. Schmidt angestellten experimentellen Untersuchungen; für die Thromben gibt er an, dass er nach eigenen Untersuchungen den grossen Reichthum derselben an weissen Blutkörperchen behaupten muss. Die Blutplättchen sind für ihn, wie für Schmidt übrigens nur Zerfallproducte der farblosen Blutkörper. Unter Weigert's Leitung hat dann

Digitized by Google

Hlava (dieses Archiv. XVII. Bd. S. 392) eine grössere Untersuchungsreihe angestellt, sowohl über die extravasculären Gerinnungen, wie über die Thromben. Er bestreitet die regelmässige Form der circulirenden Blutplättchen, ihre grosse Anzahl; er lässt sie ständig aus zerfallenden farblosen Blutkörpern sowohl während des Lebens, wie bei der Gerinnung entstehen; manche von ihnen sind vielleicht die absterbenden Kerne der vielkernigen weissen Blutkörper; an der Gerinnung betheiligen sie sich normalerweise nicht, obgleich er zugibt, dass die Gerinnsel vom Blute anämischer Thiere, das sehr reich an Blutplättchen ist, wahrscheinlich nur von Blutplättchen geliefert werden. Hinsichtlich der Thromben kam er ganz zu dem gleichen Resultate wie Zahn; bei mechanischen und chemischen Alterationen der Gefässwand des Frosches häufen sich nur farblose Blutkörper an, während die den Blutplättchen analogen ovalen Elemente nur ganz zuletzt haften bleiben. Auch bei Kaninchen besteht der Thrombus, der auf einer angeätzten Stelle der Gefässwand sich bildet, in den ersten zehn Minuten aus farblosen Blutkörpern, deren Kerne und Contouren noch deutlich erhalten sind. Nach zwanzig Minuten ist seine Masse schon mehr gleichmässig feinkörnig, mit nicht mehr sehr zahlreichen Kernen; nach 1—3 Stunden finden sich nur noch sehr wenige, schwach gefärbte Kerne. Also auch hier fast nur farblose Blutkörper; von den Blutplättchen könnte höchstens ein kleiner Theil der feinkörnigen Masse stammen, welche „centralwärts an die weissen Blutkörper sich anschliesst". Es ist nicht recht klar, welcher Theil des Thrombus darunter gemeint ist.

Der zweite Punkt, der im Folgenden zur Sprache kommt, betrifft die Bildung von eigenthümlichen Kanälen in fibrinösen Massen. Schon früher in Thromben beschrieben, hat sich Langhans (Untersuchungen über die menschliche Placenta. Arch. für Anatomie von His und Braune. 1877. 165) zuerst eingehender mit ihrer Entstehung beschäftigt. Für die fibrinähnlichen Massen, welche auf der placentaren Fläche des Chorions in den letzten Monaten der Schwangerschaft sich finden, kam er zu dem Resultat, dass die sehr regelmässigen Kanäle von den Kernen eingeschlossener Zellen aus entstehen, mögen dies nun farblose Blutkörper oder Elemente der Zellschicht des Chorions sein, während die Grundsubstanz theils aus den Elementen des Blutes (rothe und Protoplasma der farblosen Blutkörper), theils aus denen der Zellschicht (Protoplasma sammt geringer Menge von Intercellularsubstanz) sich bilde. Es handelte sich nach seiner Anschauung also um eine Art Organisation und er bezeichnete daher diese Substanz als kanalisirtes Fibrin. Er stellte ferner hierher

Digitized by Google

das Fibrin, welches Nad. Schultz (Ueber die Vernarbung von Arterien etc. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. IX. Bd.) in der Arterienwunde fand, das Fibrin des diphtheritischen Netzwerkes, eigenthümliche hyaline, kanalisirte Massen im Tuberkel. Bekanntlich hat dann Recklinghausen (Deutsche Chirurgie. Allgemeine Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung) diese Substanz mit allen hyalinen Massen, soweit sie weder Mucin-, noch Amyloidreaction geben, unter dem Namen des Hyalins zusammengestellt. Von dem, was er über das Hyalin sagt, interessirt uns hier nur, dass er die Kanäle in dem weissen Thrombus und den übrigen, schon von Langhans ihm angereihten Substanzen auf Lücken zurückführt, welche ein wässriges Fluidum enthalten und durch Druck in Kanäle umgewandelt werden. Nach den Auseinandersetzungen seines Schülers P. Meyer (Arch. d. phys. 1880. p. 646) würde das Fluidum sich dabei in gleichmässiger Weise durch die ganze Dicke der Masse verbreiten und so ein mehr oder weniger regelmässiges Netz von Kanälen entstehen.

Ich habe noch anzuführen, dass Pfitzner (Dissertation. Königsberg 1879) bei der Wiederholung der Untersuchungen von Nad. Schultz die Kanäle in dem Fibrin nicht finden konnte.

Ich habe meine Untersuchungen an der Arteria crur. des Kaninchens, und zwar möglichst grosser Thiere angestellt. Die Arterie wurde freigelegt und während und nach der Verwundung oberhalb mässig comprimirt und dann die Hautwunde geschlossen. Die Schnittwunde war verschieden lang, etwa $^1/_2$—3 mm.

Ich habe vorzugsweise die Erhärtung in Spiritus angewandt. Im Anfang legte ich die Präparate, mit Rücksicht auf die bessere Conservirung der rothen Blutkörperchen, für 24 Stunden in 2 proc. Lösung von doppeltchromsaurem Kali und nachher in Spiritus, da aber an den ausschliesslichen Spirituspräparaten die rothen Blutkörperchen auch gut conservirt waren und jedenfalls die für uns wichtige Kernfärbung an solchen sicherer zu erhalten ist, so beschränkte ich mich bei der grossen Mehrzahl meiner Experimente auf die Erhärtung in Spiritus. Nur wenige Präparate kamen in Osmiumsäure, welche nach mehrfachen Angaben die Blutplättchen gut conserviren soll; indess habe ich keine guten Resultate damit erzielt und dies Reagens bald wieder verlassen. Nach Abschluss der Untersuchungen wurde auch wegen der chemischen Reaction ein Präparat frisch auf dem Aethermikrotom geschnitten; die Bilder, die ich dabei erhielt, dürften bei

Digitized by Google

einer Wiederholung der Versuche auffordern, diese Methode ausgedehnter anzuwenden. Als Färbemittel habe ich neben Pikrocarmin hauptsächlich Boraxcarmin, Gentianaviolett und Hämatoxylin angewandt; die mit Boraxcarmin und Hämatoxylin gefärbten Präparate wurden in Glycerin untersucht, ich möchte auf diese Wahl der Zusatzflüssigkeit besonderen Werth legen, da man manche feinere Verhältnisse der Grundsubstanz in dem stark aufhellenden Canadabalsam nicht deutlich sieht.

Nach der Erhärtung wurden dann die Präparate in bekannter Weise in Celloidin eingeschlossen und mit dem Mikrotom geschnitten.

Ich habe folgende Stadien, manche in mehreren Präparaten, untersucht: 6, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 Secunden und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 Minuten, 1, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 Stunden und 3, 4, 5 Tage, im Ganzen über 50 Experimente.[1])

Ich weiss wohl, dass die letzte Entscheidung nur durch die directe Beobachtung am Lebenden gegeben werden kann; allein bei den widersprechenden Resultaten der zur Zeit vorliegenden Untersuchungen dürfte es immerhin von Interesse sein, zu erfahren, welche Zusammensetzung die Thromben nach zuverlässigen Erhärtungsmethoden darbieten. Man wird ferner zugeben dürfen, dass solche gehärtete Präparate einen gewissen Vorzug vor der directen Beobachtung haben; die letztere hat auf diesem Gebiet, da jedes Object immer nur von einem Forscher untersucht werden kann, bei der Schnelligkeit der Thrombusbildung entschieden etwas Subjectives; kommt es doch nach den Schilderungen Bizzozero's im Wesentlichen auf die Zeit der ersten Minute an. Die Schnitte von erhärteten Präparaten dagegen lassen sich ein- für allemal fixiren, mit den Bildern, welche sie liefern, muss auch derjenige rechnen, welcher am lebenden Object untersucht; so bilden sie immerhin eine, wenn auch vielleicht nicht entscheidende, doch sehr werthvolle Controle der Beobachtung des lebenden Objectes.

1. Der Thrombus in seiner Entstehung bis zur 10. Minute.

Wir beginnen mit dem Thrombus der 1. Minute. Wenn man möglichst bald nach der Verwundung der Arterie, etwa nach 6—10 bis 15 Secunden den vorher oberhalb angelegten Ligaturfaden zu-

1) Diese Angaben beziehen sich bei den nach Secunden und Minuten angegebenen Versuchen auf die Zeit, die nach dem Anlegen des Schnittes verfloss; bei den anderen wurde sie von der Stillung der Blutung an berechnet.

Digitized by Google

schnürt, um die Blutung und damit die Bildung des Thrombus zu unterbrechen, so findet man die Arterie im erhärteten Präparate fast völlig collabirt, die Intima stark gefaltet, das Lumen spaltförmig, die Wunde an einem schmalen Ende des Spaltes; während der Wunde gegenüber die Arterienwände etwas auseinanderweichen, convergiren sie nach der Wunde hin ganz allmählich, in der Regel fast bis zur völligen Berührung; direct an der Wunde weichen sie wieder etwas auseinander und namentlich Media und Adventitia sind etwas stärker zurückgezogen als die Intima; so entsteht ein trichterförmiger Raum, der nach aussen sich breit öffnet, dieser ist von dem Thrombus ausgefüllt, welcher noch mit einem schmalen, kurzen Zapfen in das Arterienlumen etwas hineinreicht, während seine breite äussere Endfläche im Niveau der äusseren Grenze der Media oder Adventitia liegt. Er füllt also am erhärteten Präparate die Wunde vollständig aus, aber nicht immer, manchmal fehlt er an mehreren Schnitten, welche der Mitte der Wunde entsprechen. Hier öffnet sich das Arterienlumen frei nach aussen, die Arterienwände liegen fast bis zur Berührung aneinander ohne jede Zwischensubstanz; nur auf ihren nach aussen sehenden, in einer Ebene liegenden Schnittflächen findet sich eine dünne Thrombusschicht.

Der Thrombus unterscheidet sich durch seine Zusammensetzung leicht von den fast nur aus rothen Blutkörperchen bestehenden Gerinnseln im Lumen und des äusseren Extravasates. Er besteht aus einer blass feinkörnigen kernarmen Masse, die wohl Boraxcarmin, Gentianaviolett und Hämatoxylin annimmt, bei richtiger Entfärbung aber sich vollständig farblos erhalten lässt, während die Kerne noch intensiv gefärbt sind. An Präparaten, die in Osmiumsäure gehärtet sind, erscheint sie fast structurlos und lässt auch selbst bei Oelimmersion $^1/_{12}$ kaum einen körnigen Bau erkennen; auch Zerzupfen führte zu keinem Resultat. An Spirituspräparaten ist sie dagegen deutlicher gezeichnet, wenigstens ist sie entschieden körnig; aber die Körnchen sind so klein und so blass, dass man keine Sicherheit über ihre Bedeutung erhält; sind hier stärker lichtbrechende Körner in eine schwach lichtbrechende Substanz eingebettet, entspricht also der Bau wirklich demjenigen, was man gewöhnlich unter körnig versteht? Oder finden sich in einer stärker lichtbrechenden Substanz kleinste helle Vacuolen, d. h. also hat die Masse einen reticulären Bau? Ich kann darüber nur das mittheilen, dass man an einigen peripheren Stellen des Thrombus, nach dem umgebenden Bindegewebe hin, also da, wo er dem Blutdruck am meisten entzogen ist, einen reticulären Bau zu sehen glaubt; doch sind die Maschen jeden-

Digitized by Google

falls sehr klein und, wie es scheint, von etwas verschiedener Grösse. In dieser Masse sind Kerne eingebettet, deren Zahl etwas wechselt, aber immer auffallend gering ist. Manchmal findet man in einem Schnitt von 0,03 mm Dicke keinen einzigen, in anderen etwa 2—4, selten mehr; namentlich ist hervorzuheben, dass diese Kerne mehr in den mittleren und äusseren Schichten vereinzelt liegen und nur selten direct auf der Wundfläche der Gefässwände selbst, wo der Thrombus zuerst entsteht; sie gehören meist zur grossen Form der Kerne der farblosen Blutkörper, sie sind rund, bei Färbung mit Boraxcarmin körnig, bei Färbung mit Gentianaviolett mehr homogen, seltener sind vereinzelte Gruppen von 3—4 kleinen, dicht zusammenliegenden Kernen, die also der anderen Form der farblosen Blutkörper angehören. Sie sind alle direct in die blasskörnige Substanz eingebettet, ohne dass eine Protoplasmaschicht um sie sich abgrenzen lässt, ja hier und da findet man sie sogar von einem schmalen, hellen Hof umgeben. Das Protoplasma der dem Thrombus beigemengten farblosen Blutkörper ist also nicht mehr als solches nachzuweisen, es ist mit der übrigen Substanz des Thrombus verschmolzen und hat sich hier und da sogar schon etwas von dem Kern getrennt. Rothe Blutkörper sind nur in geringer Menge beigemischt und vom gleichen Aussehen wie die im Lumen, ihr Randcontour dunkelglänzend, leicht gelblich, das Innere hell; sie liegen in kleineren Gruppen zusammen, fehlen indess an vielen Schnitten und bilden also einen wechselnden Bestandtheil des Thrombus.

In dieser Zusammensetzung und Form hält sich der Thrombus im Wesentlichen in der ganzen ersten Minute. Er wird allerdings während dieser Zeit wesentlich grösser und besonders breiter; die Arterienwunde klafft weiter, aber in der Regel verengt sich doch das Arterienlumen nach der Wunde hin zu einem schmalen Spalt, der leer ist, so dass sich also nicht erkennen lässt, welche Elemente auf die Innenfläche des Thrombus sich ablagern, welche bei seinem weiteren Wachsen vorzugsweise oder ausschliesslich betheiligt sind. Man findet hier wohl manchmal undeutlich körnige Massen oder Blutplättchen oder auch farblose Blutkörper, aber weder constant, noch in solcher Zahl, dass man mit Sicherheit das Wachsthum des Thrombus auf eines dieser Elemente beziehen könnte. In den grösseren Thromben sind natürlich auch mehr Kerne als in den kleineren, aber der relative Kernreichthum nimmt durchaus nicht zu, sie sind ebenso zerstreut in weiten Abständen von einander wie in dem Thrombus der 10. Minute. Ja manchmal kann man ältere grosse Thromben fast absolut kernarmer finden wie kleinere, jüngere. Sie

Digitized by Google

sind ferner ebenso deutlich gefärbt wie in den jüngsten Thromben. Es gelang mir nicht der Nachweis, dass die Kerne schon jetzt allmählich blasser werden, dass ihre färbbare Substanz ihre Tinctionsfähigkeit einbüsst und so die Kerne in der Grundsubstanz verschwinden. Auch Kerntrümmer, wie wir sie in viel späteren Stadien kennen lernen werden, sieht man nicht, vielmehr sehen die Kerne ebenso gut und wohlgebildet aus, wie die Kerne der etwa im Lumen vorhandenen farblosen Blutkörper. Nur selten sieht man jetzt schon sehr lang gestreckte, äusserst schmale, fast fadenrfömige Kerne mit unregelmässig vertheilten kleineren Anschwellungen, wie sie später häufig vorkommen; sie finden sich nur im centralen Theil des Thrombus und müssen als Kerne von farblosen Blutkörpern angesehen werden, welche durch die Gewalt des ausströmenden Blutes in dieser Weise in die Länge gezogen wurden. Die Vertheilung der Kerne ist nicht immer dieselbe, manchmal liegen sie in der inneren, manchmal in der äusseren Hälfte etwas dichter, doch sind diese unbeständigen Unterschiede nur gering.

Nur Eines ändert sich, zuerst allmählich und in kaum merklichem Grade, aber constant, so dass vom Ende der 1. Minute an über die Bedeutung dieser Veränderung kein Zweifel mehr sein kann: das ist das Aussehen der Grundsubstanz in den inneren, den aufgelagerten, also in den jüngsten Theilen des Thrombus; während die zuerst gebildeten Partien, diejenigen an den Schnittflächen der Gefässwände, sowie die äussere Peripherie das frühere blasse und feinkörnige Aussehen behalten, erscheinen diese Theile grobkörnig. Es bedarf im Anfang (von der 20. Secunde an) ziemlich starker Vergrösserung (Zeiss E), um dies zu bemerken, später aber, nach einigen Minuten, fällt es schon bei hundertfacher Vergrösserung auf. Die Bedeutung dieses Aussehens aber wird erst bei Oelimmersion $^1/_{12}$ vollständig klar; es handelt sich um die Zeichnung der Blutplättchen, aus denen nebst einigen farblosen Blutkörperchen diese jüngeren Partien ausschliesslich zusammengesetzt sind.

Die Blutplättchen sind in meinen Spirituspräparaten recht gut erhalten, während ich an denen aus Osmiumsäure keine deutliche Zeichnung von ihnen fand. Ich schreibe dies dem langsamen Eindringen des letzteren Reagens zu, so dass, bevor es zur Einwirkung kommt, diese zarten Elemente sich verändern. An Spirituspräparaten sind sie schön deutlich; man findet sie zunächst im Blute, das im Lumen des Gefässes sich findet, am besten auch hier in derjenigen Periode, in der die Blutplättchen des Thrombus am deutlichsten sind; es sind dies vorzugsweise die ersten 10 Minuten, etwa vom

Digitized by Google

Ende der 1. Minute an. In den Präparaten der 1. Minute ist das schmale, spaltförmige Arterienlumen in der Regel leer; sowie es sich aber ein wenig erweitert, findet man in ihm neben rothen und sparsamen farblosen Blutkörpern auch reichlich Blutplättchen, an ihrer regelmässigen Form und Grösse leicht zu erkennen. Sie sind völlig kreisrund und scheinen kugelig zu sein, stäbchenförmige, welche die Kantenansicht der scheibenförmigen, frischen Blutplättchen darstellen, habe ich nicht gesehen; dies ist die einzige Abweichung von den Beschreibungen, welche von Seiten Hayem's, Bizzozero's und Anderer über die Plättchen des circulirenden Blutes vorliegen. Indess ihre grosse Zahl, ihre Grösse (ihr Durchmesser misst 0,0014 bis 0,002), ihre regelmässige Form lassen keinen Zweifel an ihrer Bedeutung aufkommen; sie sind ziemlich stark glänzend und völlig homogen, an der Peripherie meist etwas dunkel, in der Mitte heller; bei einigen grösseren ist das helle Centrum sogar ziemlich scharf begrenzt und hat das Aussehen einer Vacuole. Was jedoch die Beurtheilung einigermaassen erschwert, ist das Vorhandensein von Bildungen, welche nur zum Theil mit einiger Sicherheit auf die Blutplättchen zurückzuführen sind; es finden sich nämlich eigenthümliche varicöse, gewundene Balken, hier und da verästelt, deren einzelne, durch Einschnürung voneinander getrennte und hintereinander aufgereihte Abtheilungen den Blutplättchen in der Grösse gleichen, sie werden also durch Zusammenfliessen von solchen entstanden sein. Weniger sicher zu deuten sind dagegen viel kleinere Kugeln, ganz von ähnlichem Aussehen, von 0,0003—0,0005 mm Durchmesser, sowie grössere hyaline Kugeln, die hier und da an der Oberfläche von Haufen rother Blutkörperchen hervortreten, die kleineren von der Grösse der rothen Blutkörper, die grösseren von dem doppelten und dreifachen Durchmesser mit einer oder zwei excentrischen Vacuolen; wenn die ersteren durch Zerfall, die anderen durch Zusammenfliessen von Blutplättchen entstehen, so würde die kugelige Gestalt beider auf eine weichere Consistenz der Blutplättchen hindeuten, als die jener varicösen Fäden. Oder haben sie vielleicht mit den Blutplättchen nichts zu thun und sind sie auf farblose oder rothe Blutkörper zurückzuführen? Es sind dies Fragen, die für uns nur eine geringe Bedeutung haben, denn weder von den kleinen Kugeln, noch von den grossen kann eine Betheiligung bei der Bildung des Thrombus nachgewiesen werden.

Viel deutlicher als im Lumen sieht man die Blutplättchen in den inneren Theilen des Thrombus. In der genannten Periode, also bis zur 10. Minute wächst der Thrombus zu einer ganz erheblichen

Digitized by Google

Grösse heran; es sind also durchaus nicht kleine Partien desselben, welche aus Blutplättchen bestehen, sondern in manchen Fällen ist es sogar der bei Weitem grösste Theil desselben mit Ausnahme der ältesten Partien, welche durch die Auflagerung von innen an die äussere Peripherie gedrängt sind; gar nicht selten ist, dass man 30—40 Lagen von Blutplättchen übereinander liegen sieht. Die Blutplättchen im Thrombus unterscheiden sich etwas von denen im Lumen, sie sind blasser und grösser, ich finde ihren Durchmesser von 0,002—0,0025 mm; sie glänzen nicht so stark, ihre Contouren sind daher nicht so scharf und dunkel und bei der grossen Zahl dicht übereinanderliegender Elemente nicht immer leicht zu erkennen, sie erscheinen mehr blass schattirt, besonders an ihrem Rande, während das Centrum heller ist; sie sind im Allgemeinen rund, doch auch länglich oval. An Stellen, wo sie etwas locker liegen, was im Ganzen selten ist, namentlich aber an kleineren Rissen im Thrombus sieht man deutlich, dass die Begrenzungslinie der vorstehenden Plättchen leicht gezackt ist, „sternförmig", doch mit sehr kurzen Zacken, die aber immerhin genügen dürften, um die schmalen Zwischenräume zwischen den Blutplättchen zu überbrücken; sie sind sehr blass und daher nur an den genannten Stellen mit voller Deutlichkeit zu sehen; selbst an sehr feinen Schnitten entziehen sie sich der Beobachtung, da auch in solchen doch immer mehrere Blutplättchen in der Dicke des Präparates übereinander liegen und die feinen Verbindungsfäden mit ihren Körpern überdecken. Die trennenden Zwischenräume wechseln auch etwas in ihren Dimensionen, sie erscheinen manchmal als helle Linien von kaum messbarer Breite; in einem Fall, wo sie etwas breiter waren, konnte ich sie auf 0,0001 bis 0,0003 mm bestimmen. Ausser diesen Blutplättchen finden sich noch farblose Blutkörper, was besonders zu betonen ist, mit ganz deutlich gegenüber den Blutplättchen abgegrenztem Protoplasma; ihre Zahl ist in allen Fällen eine geringe, so sieht man selbst dann, wenn die grobkörnige Partie des Thrombus etwa 30—40 Lagen von Blutplättchen enthält, nicht immer in jedem Schnitt ein farbloses Blutkörperchen, in anderen nur 3—4, 8, selten mehr. Darüber kann also kein Zweifel sein, dass diese jüngsten Partien der Thromben fast ausschliesslich aus Blutplättchen zusammengesetzt sind. Damit ist allerdings nicht ohne Weiteres gesagt, dass sie auch die wesentliche Eigenschaft des Thrombus, seine feste Consistenz, bedingen, denn ein rothes Blutgerinnsel scheint unter dem Mikroskop auch nur aus rothen Blutkörperchen zu bestehen, welche die feinen, zwischen ihnen verlaufenden Fibrinfäden verdecken; indessen solche fehlen

Digitized by Google

hier, in den hellen Zwischenräumen findet man keine anderen Elemente, wie man namentlich an Rissstellen ganz feiner Schnitte mit Sicherheit erkennen kann.

Diese deutlich aus Blutplättchen bestehenden grobkörnigen inneren Schichten gehen nach aussen allmählich in die gleichmässig blass und feinkörnig erscheinende Masse des Thrombus über. Für die genetische Auffassung der letzteren sind diese Uebergangsbilder von der grössten Bedeutung, man kann hier Folgendes erkennen: Die Hauptveränderung, welche am meisten in die Augen fällt, besteht darin, dass die Blutplättchen und namentlich ihre dunklen Randpartien blässer werden, das grobkörnige Aussehen verliert sich damit für schwache Vergrösserung und selbst für starke, trockene Linsen, wie Zeiss E, aber bei Oelimmersion $^1/_{12}$ treten die Blutplättchen, noch deutlich von einander getrennt, hervor; dann schwinden die hellen Zwischenlinien, die Blutplättchen fliessen untereinander zusammen, ihre Grenzlinien verschwinden und damit hellt sich die Masse noch mehr auf, denn die Substanz der Blutplättchen hatte schon vorher die gleichen Eigenschaften wie die gleichmässig feinkörnige Masse. Manchmal erfolgt dies Zusammenfliessen rasch und allseitig, ein ander Mal aber derart, dass sie zuerst zu schmalen, länglichen, etwas gewundenen, wurstförmigen Gebilden zusammentreten, welche noch die Breite der Blutplättchen haben; dann erfolgt die vollständige Aufhellung dadurch, dass die hellen Linien zwischen ihnen und ihre Grenzcontouren in Wegfall kommen.

Mir scheint, dass diese Beobachtungen keinen anderen Schluss zulassen als den, dass die neuen, auf die Innenfläche des ersten Thrombus sich ablagernden Schichten aus Blutplättchen entstehen. Die Veränderungen, die wir dabei an ihnen auftreten sehen, bestehen also darin, dass sie sofort bei der Anlagerung etwas grösser und blasser werden, dass sie zuerst mit feinsten Zacken untereinander in Verbindung treten und später vollständig zusammenfliessen unter weiterer Aufhellung ihrer Substanz. Die eingeschlossenen farblosen Blutkörper sind zuerst völlig unverändert, schön rund oder oval; erst wenn die Blutplättchen vollständig zusammenfliessen, ist auch ihr Protoplasma nicht mehr von den Plättchen zu unterscheiden.

Wenn ich oben sagte, dass diese Bilder von dem Ende der 1. bis 10. Minute erhalten werden, so soll damit nicht gesagt sein, dass sie nicht auch später, und namentlich nicht früher zur Beobachtung kommen, aber in jener Periode sind sie constant und man wird aus derselben wohl nicht leicht ein Präparat erhalten, in welchem nicht ein kleinerer, in der Regel aber ein grösserer Theil des Thrombus

Digitized by Google

schon bei schwacher Vergrösserung das bekannte grobkörnige Aussehen darbietet. Auch in dem Thrombus der 1. Minute kann man Blutplättchen sehen, aber doch nicht leicht solche mit dunklen Contouren, sondern blasse, die selbst bei Oelimmersion übersehen werden könnten. Man wird sie vielleicht bei sorgfältigster Untersuchung sämmtlicher Schnitte niemals vermissen, aber man findet sie um so häufiger und deutlicher, je mehr man sich dem Ende der 1. Minute nähert. In dem Thrombus der 15. Secunde sehe ich die scheinbar compacte Masse durch helle Linien in kleine Abtheilungen von der Grösse der Blutplättchen zerfallen, die sehr verwaschen begrenzt sind und ihre Form daher nicht deutlich erkennen lassen; doch scheinen sie eckig oder zackig zu sein und an den Ecken etwas dunkler wie in der Mitte; ebenso auch in dem Thrombus der 25. und 30. Secunde. In den innersten Partien des letztgenannten Thrombus sind die Plättchen deutlich rund, mit einzelnen Zacken am Rande, und besonders an den Zacken dunkler; sie bieten also ganz das oben beschriebene Bild von dem etwas älteren Thrombus dar, nur um ein Erhebliches blasser; ebenso an dem von 40 Secunden, nun schon deutlicher.

Allein es bleibt immer noch der ganz am Anfang gebildete Thrombus übrig, der die Wundfläche der Gefässwände bedeckt und durch die späteren Auflagerungen von innen her an die Peripherie gedrängt wird; in ihm habe ich nie Blutplättchen gesehen, sondern immer nur eine blasse, gleichmässige, feinkörnig granulirte Masse. Entsteht derselbe auf eine andere Weise? Sind hier farblose Blutkörperchen mehr betheiligt? Ich würde in meinen Beobachtungen keinen Grund für eine solche Annahme finden, denn seine Substanz unterscheidet sich in nichts von derjenigen, welche später augenscheinlich durch Zusammenfliessen von Blutplättchen entsteht, und von einem besonderen Kernreichthum desselben ist nicht die Rede. Es lassen sich meine Beobachtungen auch in dieser Beziehung wohl am einfachsten auf Grund der Untersuchungen von Hayem und Bizzozero erklären; es bedarf nur der Hypothese, dass die Blutplättchen, welche sich zuerst ansetzen, sich am raschesten verändern, fast momentan zu einer gleichmässigen Masse zusammenfliessen, und man könnte diesen Unterschied gegenüber den späteren Stadien ohne Zwang, wie mir scheint, als mechanischen Effect des viel grösseren Druckes auffassen, unter welchem das erste Blut ausströmt. Ungleich grössere Schwierigkeiten erheben sich bei dem Versuch, unsere Beobachtungen mit den Angaben von Zahn in Einklang zu bringen. Wenn wirklich der erste Thrombus aus zusammengeballten farblosen Blutkörpern entstände, so müsste man annehmen, dass diese Elemente

Digitized by Google

ebenfalls momentan nicht blos zusammenfliessen, sondern auch ihre Kerne verlieren, oder vielmehr, dass letztere zu gleicher Zeit, ohne jede nachweisbare Spur, in ein und dieselbe Masse mit dem Protoplasma sich umwandeln. Es erfordert eine Combination der Zahn'schen Theorie mit meinen Beobachtungen eine scharfe Scheidung der farblosen Blutkörper in zwei Klassen: in solche, welche den eben angeführten Process durchmachen, und solche, welche dem Thrombus beigemischt, wohl ihr Protoplasma an denselben abgeben, deren Kerne aber erhalten bleiben. Da wir nun im Thrombus die grossen runden, wie die vielfach kleinen Kerne vertreten finden, so würden diese beiden Klassen nicht einmal mit diesen beiden Formen der weissen Blutkörper zusammenfallen.

Wenn ich gegenüber den Beobachtungen Zahn's, da ich sie nicht wiederholt habe, mich darauf beschränken muss, die Schwierigkeiten hervorzuheben, die seinen Anschauungen bei der Erklärung meiner Präparate entstehen, so muss ich dagegen die Angaben Hlava's etwas näher betrachten.

In directem Gegensatz stehen meine Beobachtungen zu denjenigen Hlava's. Er findet auch die ersten Thromben von farblosen Blutkörpern gebildet und nur bei einem kleinen Theil des Thrombus, der körnigen Masse, gibt er die Möglichkeit zu, dass er von den Blutplättchen abstammen könne. Es liegt hier ein directer Widerspruch gegenüber meinen Ergebnissen vor, nach welchen die körnige Masse die Hauptmasse des Thrombus ausmacht und nur wenig farblose Blutkörper in ihm nachweisbar sind; dieser Widerspruch lässt sich nicht erklären, hier müssen Wiederholungen der Beobachtungen zeigen, wessen Angaben richtig sind. Die Mittheilung Hlava's über das Zugrundegehen fast sämmtlicher Kerne des Thrombus in den ersten Stunden (etwa bis zur 3.) bis auf wenige schwach gefärbte Kerne kann ich ebenfalls nicht bestätigen. Ich habe niemals in dieser Periode merkliche Spuren davon gesehen und die Kerne, welche ich vorfinde, sind sämmtlich gut gefärbt. Eher wird der Thrombus kernreicher, in welcher Weise werden wir später sehen.

Eine ganz andere Frage ist die nach der Herkunft der Blutplättchen. Weder Weigert, noch Hlava leugnen ihre Existenz im circulirenden Blut, sie sehen sie aber als Abkömmlinge, als Zerfallsproducte der farblosen Blutkörper an. Letzterer speciell sieht in ihnen die Kerne der polynucleären farblosen Blutkörperchen, hauptsächlich gestützt auf Untersuchung der eigentlichen Gerinnung. Ich will die Angabe Hlava's über diesen Punkt nicht kritisiren, ich kann nur das betonen, dass ich selbst nicht die mindeste An-

Digitized by Google

deutung davon erhalten habe, dass ein solcher Process in dem Thrombus oder auf seiner inneren Oberfläche abläuft, wo man ihn nach Hlava zunächst zu erwarten hätte. Man könnte vielleicht einwenden, und Weigert erhebt einen ähnlichen Einwand gegen Bizzozero, dass bei der Operation durch Zerren des Gefässes oder bei der mässigen Compression oberhalb der Wunde ein reichlicher Zerfall weisser Blutkörper eingeleitet oder verstärkt werden könnte. Aber die stärkste Läsion, die man an dem Gefäss anbringt, ist doch der Einschnitt selbst; hier müsste man den geforderten Zerfall in erster Linie sehen, und jene Auflagerungen von Blutplättchen auf seine Innenfläche erfolgen auch noch später, wenn die Compression schon aufgehört hat. Wo nun die Blutplättchen entstehen und in welcher Weise, aus welchem Material, darüber kann ich ebensowenig etwas mittheilen, wie Hayem und Bizzozero, und selbst Hlava's Behauptung, dass auch die des circulirenden Blutes einem ständigen Zerfall der farblosen Blutkörper ihren Ursprung verdanken, ist eben für das lebende Blut nur eine Behauptung ohne Beweis.

Ich hoffe die schwebenden Fragen durch die vorliegenden Untersuchungen, wenn auch nicht endgültig entschieden, aber doch ihrer Entscheidung näher gebracht zu haben. Eine schärfere Formulirung derselben ist jetzt nothwendig und kann erfolgen gerade mit Rücksicht auf die Frage der Blutplättchen. Erfolgt, wie Weigert und Hlava sich die Angelegenheit vorstellen, bei der Thrombusbildung ein massenhafter Zerfall von farblosen Blutkörperchen, so muss derselbe momentan erfolgen, so dass jede Spur davon schwindet. Dass Hlava's Ansicht nicht damit übereinstimmt, geht aus dem Obigen hervor. Auch Zahn lässt die Contouren der farblosen Blutkörper erst binnen 24 Stunden schwinden und höchstens noch durch Essigsäure deutlich werden. Er spricht (S. 94) von Zellconglomeraten, die von dem Thrombus in Gefässwunden durch den Blutstrom losgerissen, in das umgebende Extravasat geschleudert werden; die Zellen „beginnen bald, wenn auch etwas träge, Fortsätze auszusenden und zum Theil wenigstens wieder ihre rundliche Gestalt anzunehmen". Ganz ähnlich lautet eine Beobachtung Hayem's (s. historische Einleitung).

Die chemischen Reactionen der Blutplättchen im Lumen und im Thrombus, sowie der feinkörnigen Grundsubstanz des letzteren wurden sowohl an Schnitten des gehärteten Präparates, wie auch an ganz frischen Schnitten festgestellt. Den gehärteten Schnitten wurde, um der Einwirkung des Reagens sicher zu sein, zuerst das Celloidin durch Aether entzogen. Die frischen Schnitte (in der

Digitized by Google

5. Minute der Thrombusbildung) wurden an dem Aethermikrotom angefertigt. Die feine Arterie ward senkrecht auf die Gefrierplatte aufgesetzt und dadurch, dass man an der dieselbe fixirenden Pincette von Zeit zu Zeit einen Tropfen Jodserum herabfliessen liess, mit einem dicken Eismantel umgeben. Die Schnitte kamen in Jodserum (Amnionwasser mit etwas Carbol und Jod), welches nach Hayem (S. 121) das beste Mittel für gute Conservirung der Blutplättchen ist, und wurden in diesem zuerst untersucht vor Zusatz der Reagentien. Es verging natürlich bei dieser Operation eine geraume Zeit bis zur mikroskopischen Untersuchung, so dass man von vornherein nicht erwarten konnte, die Blutplättchen unverändert zu erhalten; indess waren sie, im Lumen wie im Thrombus, auffallend gut conservirt. Rothe und farblose Blutkörper fanden sich nur spärlich vor, die Blutplättchen hingegen in grösserer Zahl. Sie stellten sich im Lumen als kleine runde, sehr blasse Gebilde dar, die zum Theil lebhafte, tanzende Molecularbewegung machten, meist ohne Formveränderung darzubieten; stäbchenförmige sah man nur hier und da, aber nur selten; sie hatten also fast alle kugelige Gestalt. Von denen des Spirituspräparates unterscheiden sie sich wesentlich durch geringeres Lichtbrechungsvermögen; sie waren erheblich blasser, ihre Contouren aber vollständig deutlich. Ebenso waren sie auch im Thrombus bis in seine äussersten Partien zu sehen. . Ja an einem Schnitte lösten sich von seiner äusseren Fläche deutlich Blutplättchen ab, um in tanzender Bewegung den Strömen des Jodserums zu folgen. Gegen Reagentien verhielten sich die Plättchen des Lumens und des Thrombus gleich. Bei Essigsäurezusatz werden sie zuerst etwas dunkler, scheinbar auch etwas kleiner, aber rasch erblassen sie, fast bis zum völligen Verschwinden, und schwellen dabei ganz sichtbar nicht unbedeutend an. Ammoniak bewirkte direct dieses Aufquellen und Aufhellen noch rascher als Essigsäure. In Pikrocarmin färben sich sämmtliche isolirten und zusammenhängenden Blutplättchen, sowie die ganze Substanz des Thrombus deutlich gelb. Mit diesen Reactionen habe ich mich an den wenig zahlreichen Schnitten des frischen Präparates begnügt, jede Reaction aber öfters geprüft. An Spirituspräparaten treten die gleichen Reactionen auf, ausserdem habe ich hier noch Schwefelsäure, Salzsäure und Natronlauge angewandt mit dem gleichen Erfolg.

Diese wenigen chemischen Reactionen stimmen mit denen des Fibrins überein und sie verändern sich, wie ich gleich hier erwähnen will, auch später nicht. Wir haben daher von diesem Gesichtspunkt aus keinen Grund, die Masse des Thrombus von dem Fibrin abzu-

Digitized by Google

sondern und mit einem anderen Namen zu belegen. Ganz in gleicher Weise verhält sich auch das gewöhnliche reticuläre Fibrin, das im Lumen sich findet. Ist aber das Fehlen von reticulärem Balkenwerk ein Grund für die Abtrennung? Mir scheint dies noch viel weniger maassgebend zu sein, denn dieser Unterschied kann ja sehr einfach darin begründet sein, dass das Fibrin des Thrombus unter einem hohen Druck steht, das reticuläre Fibrin aber an Stellen entsteht, wo es nur einem sehr niederen Druck ausgesetzt, oder jedem Druck entzogen ist. Die unten zu erwähnende Thatsache, dass in zwei Fällen der Thrombus fast nur aus reticulärem Fibrin bestand, beweist wohl auch die Identität des letzteren mit der sonst gleichmässig homogenen oder körnigen Masse des Thrombus. Jeder Grund, das körnige oder homogene und das reticuläre oder faserige Fibrin von einander zu trennen, würde bei dem Uebereinstimmen der chemischen Reactionen in Wegfall kommen, wenn die Beobachtungen Hayem's sich bestätigten, nach welchen auch die letztere Form von den Blutplättchen gebildet wird.

v. Recklinghausen hat das Fibrin des weissen Thrombus mit vielen anderen Substanzen als Hyalin bezeichnet. Die von ihm für das Hyalin angegebenen charakteristischen chemischen Reactionen bietet dasselbe nur zum Theil dar, d. h. nur das Verhalten gegen die Färbemittel. Säuren und Ammoniak verändern unsere Substanz in hohem Maasse und rasch, und das wichtigste Kennzeichen, die hyaline Beschaffenheit, bildet sich recht spät, ohne jede Veränderung der chemischen Reactionen aus; auch der Glanz wird erst später stärker, erreicht aber bis zum 5. Tage nicht denjenigen der amyloiden Substanz. Ich sehe daher keinen genügenden Grund für die Abtrennung der Masse des weissen Thrombus von dem Fibrin und ihre Einreihung bei den übrigen hyalinen Substanzen, dem Schilddrüsencolloid, den Verdickungen der Glashäute des Auges, den Harncylindern u. s. w.

Bevor ich weiter gehe, will ich nur kurz die Bemerkung anfügen, dass, ebenso wie dieser Thrombus, der auf der Wundfläche der Arterie sich ablagert, auch derjenige gebaut ist, der auf abgestorbenen Theilen der Gefässwand zur Ausbildung kommt. Es kam dann und wann bei den Operationen zur Nekrose der Arterienwand, wohl infolge von Zerrung: hier bildete sich auch ein Thrombus, der im Laufe der Zeit natürlich zu einem völlig verstopfenden wurde, in der 1. Minute aber auch ganz gut seine Bildung erkennen liess. Die Massen, welche zuerst solche nekrotische, an der mangelnden Kernfärbung leicht zu erkennende Theile der

Digitized by Google

Gefässwand bedecken, bestehen ebenfalls ganz deutlich aus Blutplättchen, welche im Anfang in ganz dünner Schicht, manchmal nur in 1—3 Lagen die stark gefaltete Oberfläche der Intima austapezieren, ohne jedes, oder nur mit wenigen farblosen Blutkörpern. Sie haben ganz das gleiche Aussehen wie diejenigen in den grobkörnigen Partien des Thrombus.

2. *Spätere Veränderung des Thrombus.*

Das Wachsthum des Thrombus erfolgt also, wie wir gesehen haben, zum Theil durch Auflagerung auf seine Innenfläche, hier finden sich seine jüngsten Partien, hier finden wir seine Elemente noch von einer Form und einem Aussehen, dass in ihnen mit aller Sicherheit die Elemente des circulirenden Blutes erkannt werden können. Der Thrombus tritt infolge dessen etwas knopfförmig mehr oder weniger weit in das sich wieder erweiternde Lumen vor, manchmal dasselbe fast ganz ausfüllend, ohne jedoch mit der von dem Endothel bedeckten Intima an irgend einer Stelle in Berührung zu treten. In der Hauptsache ist das Wachsthum schon in der 10. Minute abgeschlossen, schon dann hat er häufig eine solche Grösse erreicht, dass eine weitere Grössenzunahme nicht mehr mit Sicherheit nachgewiesen werden kann. Zwar erfolgen später immer noch neue Auflagerungen auf seine Innenfläche, wie man sehr leicht aus den doch noch lange erkennbaren Blutplättchen ersehen kann, aber diese sind bei Weitem nicht mehr so reichlich wie vorher.

In zweiter Linie betheiligen sich bei dem Wachsthum Blutmassen, welche den Thrombus durchbrechen; nicht selten findet man ihn später von zahlreichen, weiten, äusserst unregelmässig gestalteten und begrenzten Spalten durchzogen, die direct von innen nach aussen vordringen; in diese Spalten lagern sich dann nun wieder neue Gerinnsel ab, die besonders reich an farblosen Blutkörpern sind. Die Gruppen von 10, 20 und mehr solcher Elemente, die auch später noch an ihren Kernen erkannt werden, sind wohl alle auf ein solches Eindringen des Blutstromes zurückzuführen.

Die Form des Thrombus ändert sich von nun an in ziemlich constanter Weise, allerdings nicht, ohne dass auch noch in der ersten Zeit bedeutende Abweichungen vorkommen. So findet man manchmal seine Hauptmasse vor der Wunde, ausserhalb des Niveaus der Gefässwand liegen, stark in das umgebende Extravasat hin vorragend. Im Allgemeinen aber wird der Thrombus in die Länge gezogen, die Wunde der Gefässwände klafft weiter und der Thrombus

Digitized by Google

überspannt die Oeffnung in Form eines nach aussen convexen Bandes. Es ist dasselbe an seinem seitlichen Rand, wo es sich also an die durchschnittene Intima und Media anlegt, am dünnsten, manchmal erheblich dünner wie die Media selbst, und an der Stelle der stärksten Krümmung erreicht es die 2—4fache Dicke. Es bildet sich also jetzt die typische Form des Aneurysma spurium aus, worauf schon Schultz hingewiesen hat. Ich kann nicht entscheiden, ob dieses vielleicht zum Theil durch secundäre Auflösung der inneren Schichten des Thrombus erfolgt, ob dasselbe vom Lumen aus durch eine „auflösende" Kraft des arteriellen Blutes ausgehöhlt oder gleichsam angefressen wird, wie Klebs meint (Beiträge zur pathologischen Anatomie der Schusswunden. 1872. S. 122). Keinenfalls aber scheint es mir nothwendig, auf eine solche Hypothese zurückzugreifen; man kann alles als einen mechanischen Effect des arteriellen Blutdruckes ansehen. Manchmal wird dies Aneurysma spurium ausserordentlich gross, fast ebenso gross wie das weitklaffende Lumen der Arterie. Es beginnt diese Formveränderung, die Aushöhlung vom Lumen aus, in der 3. Stunde und erreicht schon in der Mitte des 1. Tages einen hohen Grad; am Ende desselben kann sie als abgeschlossen angesehen werden.

Ebenso wie die Formveränderung ist wohl auch die Veränderung seiner Zusammensetzung, besonders in dem Aussehen seiner Grundsubstanz auf mechanische Momente zurückzuführen. Die Grundsubstanz wird immer blasser und feinkörniger, das grobkörnige Aussehen verliert sich vollständig. Schon am Ende der 1. Stunde ist er mattglänzend, verwaschen schattirt oder undeutlich blasskörnig, fast homogen; dies nimmt immer mehr zu, der Glanz wird stärker, ohne dass er jedoch in der Periode, die ich untersucht habe, dem des Amyloids gleichkommt. Am ersten und stärksten treten diese Veränderungen in den Randpartien auf, wo er sich an der Gefässwand ansetzt, wo er also den grössten Dehnungen und Zerrungen ausgesetzt ist; ferner an der Seite seiner convexen Krümmung und am Rande der nachher zu erwähnenden Kanäle. Eine chemische Veränderung erleidet der Thrombus dabei nicht. Ich habe von diesen späteren Stadien nur Spirituspräparate in ihrem Verhalten auf Reagentien untersucht und keinen Unterschied gegenüber dem Thrombus der ersten Minuten gefunden. Gegen Pikrocarmin, gegen Säuren und Alkalien verhält er sich in ganz gleicher Weise.

Ich habe eine Abweichung von diesem Aussehen zu erwähnen, die ich jedoch nur zweimal beobachtet habe; es betrifft dies das schon oben erwähnte Auftreten von reticulärem Fibrin im Thrombus.

Digitized by Google

In einem Thrombus der 2. Stunde bildet an den kernarmen Stellen die blasse mattglänzende Grundsubstanz Balken von etwas wechselnder Breite, manchmal mit zackigen Randcontouren, welche netzartig zusammenhängen und bald ganz kleine, bald grössere Maschen von dem halben Durchmesser der rothen Blutkörperchen bilden. Es unterscheidet sich dies Reticulum von dem reticulären Fibrin des Lumens durch die wechselnden Breitendimensionen der Balken, die geringere Grösse der Maschen und besonders durch das geringere Lichtbrechungsvermögen, d. h. das blassere, verwaschenere Aussehen der Substanz. In einem Thrombus der 4. Stunde fand sich die gewöhnliche, fast homogene Grundsubstanz nur an seinen dünnen Randpartien, im Uebrigen bestand er aus ziemlich stark glänzenden, homogenen, dicken Balken, die ganz dem diphtheritischen Netzwerk glichen. Die feinen länglichen Maschen und Spalten laufen vorzugsweise der inneren Oberfläche parallel; hier und da sind Kerne eingebettet, theils rund, theils länglich stäbchenförmig, die stäbchenförmigen deutlich in Spalten, bei den runden lässt sich dies nicht immer mit Sicherheit erkennen; die reichliche Beimengung von rothen Blutkörperchen zeigt in diesem Fall, dass der Thrombus öfter vom Blutstrom durchbrochen worden war.

Die dem Thrombus beigemengten rothen Blutkörperchen sind noch bis in den ersten Tag hinein unverändert nachweisbar; nachher sind sie nicht mehr zu erkennen, sie verschwinden spurlos, wohl durch Zusammenfliessen mit der übrigen Substanz desselben.

Was die Kerne anbelangt, so lässt sich nicht immer mit Bestimmtheit sagen, dass der spätere grössere Thrombus verhältnissmässig reicher ist an Kernen. Schon daraus geht hervor, dass in vielen Fällen ein wesentlicher Unterschied nicht existirt, dass auch später die Kerne meist zerstreut in grösseren Abständen liegen, die das 10—20fache des eigenen Durchmessers erreichen. Die oben erwähnten grösseren Haufen von 10—20 Kernen und mehr lasse ich hier ausser Acht, da sie nicht constant sind. In anderen Fällen aber sind die Kerne entschieden zahlreicher und liegen dichter wie früher, bald mehr in den äusseren Schichten, bald mehr in den inneren, jenes ist aber im Ganzen häufiger. Auch die einzelnen Kernformen wechseln in ihren gegenseitigen Mengenverhältnissen. In den früheren Stadien sind die meisten Kerne gross und rund, und nur eine Minderzahl entspricht den kleinen 3- oder 4fachen Kernen der farblosen Blutkörper, nur selten finden sich langgestreckte, stäbchenförmige Kerne. Später ändert sich dies insofern, als die beiden letzteren Formen der Kerne immer reichlicher vertreten sind; besonders gilt

Digitized by Google

dies von den stäbchenförmigen Kernen, deren seltsam verzerrte Gestalt das Auge am meisten auf sich zieht. Sie sind ausserordentlich stark in die Länge gezogen, manche fast fadenförmig überall gleich dünn, bald geradlinig, bald gebogen, andere haben eine wechselnde Breite, sind hier und da, besonders an den Enden zu kleinen Kugeln angeschwollen; fadendünne und gleichmässig breite, varicöse Stellen wechseln mannigfach mit einander ab, manchmal ist das eine kugelige Ende durch einen ganz feinen Faden mit der übrigen Masse des Kernes verbunden. Je älter der Thrombus wird, desto mehr nimmt die Zahl dieser Kerne und ihre unregelmässige Form zu, namentlich vom 2. bis 5. Tag findet man eine grosse Zahl von solchen Kernen, die auf das Seltsamste verästelt sind. Ueber die Bedeutung dieser Form ist nicht leicht vollständig ins Klare zu kommen, viele derselben, und namentlich die einfacheren Formen, gleichen den Kernen von Wanderzellen, die in Kanälen von festen Medien sich bewegen und dabei ebenso auffallend sich in die Länge ziehen, ebenso Abwechselungen von breiteren und schmäleren Partien darbieten. Ich komme nachher darauf zu sprechen, dass entschieden farblose Blutkörper vom Lumen einwandern. Die complicirten Formen aber dürften darauf hindeuten, dass diese Kerne zu Grunde gehen. Man sieht wenigstens von der 12. Stunde an neben den auf das Seltsamste verzerrten Kernen, sowohl an mit Boraxcarmin wie mit Gentianaviolett gefärbten Präparaten, stark gefärbte, kleine, rundliche, stäbchenförmige Partikel, die nicht in Verbindung mit Kernen stehen und ganz wie Kerndetritus sich ausnehmen. Nach meiner Ansicht findet hier also in der That ein Kernschwund statt, aber spät nach Bildung der geronnenen Masse. Es gehen also Kerne zu Grunde und doch wird der Thrombus nicht ärmer an Kernen, sondern in manchen Fällen entschieden reicher; es liegt am nächsten, diesen grösseren Kernreichthum auf farblose Blutkörper zu beziehen, die vom Lumen aus einwandern. Dies führt uns denn schliesslich zu einer weiteren Eigenthümlichkeit des älteren Thrombus, der Ausbildung von Kanälen.

Die Kanäle sind eine secundäre Bildung, wie sich aus den früheren Schilderungen von selbst ergibt, denn in der 12. Stunde sind sie noch nicht oder nur in schwacher Andeutung vorhanden. Um über ihre Entstehung Aufklärung zu erhalten, wenden wir uns am besten zu einem späteren Stadium, wo sie vollständig gut ausgebildet sind; dies ist schon am Ende des ersten Tages der Fall, besonders schön sind sie vom 2. bis 5. Tag. Die Kanäle sind deutlich und scharf begrenzt, bis 0,002 mm weit, die schmäleren etwa halb

Digitized by Google

so breit, indess wiegen die breiteren vor; ihr Querschnitt ist vielfach kreisrund, sie verästeln sich, sind also netzförmig angeordnet, in Entfernungen, die sehr verschieden sein können; man kann sie im Mittel auf 0,01—0,03 mm angeben. Wichtig für ihre Entstehung ist ihre Richtung. In den inneren Partien, also nach dem mit Blut gefüllten Lumen hin ist dieselbe vorwiegend, in manchen Präparaten ausnahmslos senkrecht oder etwas schräg zur Innenfläche, und nicht selten gehen sie in dieser Richtung quer oder schräg durch den ganzen Thrombus nach aussen hin durch; in manchen Fällen aber sind sie in den äussersten Partien der äusseren Oberfläche parallel, dabei besonders fein und dichter gelagert, auch in den Randpartien sind sie meist feiner. In diesen Kanälen liegen nun die Kerne, und man kann sich leicht überzeugen, dass sämmtliche Kerne in ihnen liegen und dass fast keiner direct in die Grundsubstanz eingebettet ist; ihre grosse Mehrzahl ist länglich, gehört den oben beschriebenen, seltsam verzerrten Formen der fadenförmigen Kerne an.

Die Richtung der Kanäle in den inneren Schichten deutet darauf hin, dass sie vom Lumen aus entstanden sind, entweder unter dem Einfluss von Lymphströmungen oder, was vielleicht wahrscheinlicher, durch die Einwanderung von Zellen. In einem Falle, um auch dies noch zu erwähnen, war die Mitte der Innenfläche des Thrombus etwas ausgehöhlt und von hier aus ging eine grosse Zahl von Kanälen radienförmig ausstrahlend durch den ganzen Thrombus hindurch. Dass nun eine Einwanderung von farblosen Blutkörpern stattfindet, dafür liefert fast jeder Schnitt aus der genannten Periode reichliche Beweise. Während früher der Innenfläche des Thrombus hauptsächlich Blutplättchen und neben rothen auch einige farblose Blutkörper auflagen, wiegen jetzt hier die letzteren vor; sie bedecken manchmal, dicht nebeneinander liegend, in continuirlicher, hier und da doppelter Schicht in ausgedehnter Weise den Thrombus; es sind Blutkörperchen mit einfachen grossen, runden Kernen, besonders aber auch solche mit mehrfachen kleinen Kernen; dass diese nun eindringen, kann man mit aller Sicherheit daran erkennen, dass ihre Kerne nicht selten einen kurzen oder längeren fadenförmigen Fortsatz in einen Kanal einsenken, während der grössere, runde Theil des Kernes noch deutlich auf der Innenfläche im Lumen der Arterie liegt, oder dieser freie Theil des Kernes ist auf eine kleine Endanschwellung reducirt, während der eingedrungene Theil einen langen Faden darstellt, der über die Mitte des Thrombus hinaus bis in seine äussere Hälfte hineinreichen kann.

In den früheren Stadien ist die Richtung der Kanäle keine so

Digitized by Google

regelmässige schräg oder senkrecht zur inneren Oberfläche. In der 12. Stunde ist dies nur bei den Kanälen der inneren Schichten der Fall, welche sich auch schon nach dem Lumen hin öffnen und hier einwandernde Kerne enthalten; allein auch diese behalten ihre Richtung nicht auf längere Strecke bei, sondern sind mehr gebogen oder stark winklig geknickt, und hier und da finden sich auch solche, welche der inneren Oberfläche parallel laufen, die nach aussen hin immer mehr vorwiegen. Auch ihre Form ist etwas anders, ihre Breite wechselt in viel weiteren Grenzen; es kommen solche vor, welche die grossen Kerne der farblosen Blutkörper aufnehmen können, und öfters füllen diese in grösserer Zahl dicht hintereinanderliegend die breiteren Kanäle auf längere Strecken aus, während die stäbchenförmigen in den feineren Kanälen in grösseren Abständen liegen; auch hier liegen schon sämmtliche Kerne in Spalten und Kanälen.

Durch diese Beobachtungen, namentlich also durch die Richtung der Kanäle dürfte wohl die Annahme den meisten Anhalt gewinnen, nach welcher sie unter dem Einfluss des Gefässinhaltes entstehen, und wenn man blos die späteren Stadien, wo die Kanäle gut ausgebildet sind, berücksichtigt, so könnte diese Annahme genügen. Indessen weist doch die auffallende Thatsache, dass alle Kerne in Kanälen liegen, auf eine Betheiligung auch derjenigen Kerne hin, welche von vornherein dem Thrombus beigemengt waren. Man könnte wohl annehmen, dass diese Kerne zu Grunde gehen und die später nachweisbaren alle eingewandert seien; allein die Bilder, welche ich früher auf Kernschwund deutete, finden sich gerade an den stäbchenförmigen Kernen, die in Kanälen liegen und namentlich in den späteren Stadien. Und auch andere Bilder lassen auf eine solche Betheiligung der Kerne des Thrombus selbst schliessen. In den ersten Minuten sind dieselben direct in die Grundsubstanz eingebettet, die letztere grenzt an die Aussenfläche des Kernes an, schon sehr bald aber tritt um die Kerne ein heller Hof auf, zuerst schmal, später breiter und namentlich schärfer begrenzt; selbst an in Balsam aufgehellten Präparaten lässt sich dies schon am Ende der 2. Stunde recht gut erkennen, namentlich aber finden sich in der äusseren Partie des Thrombus schon in der 2. Stunde längere, der äusseren Oberfläche parallele Spalten, in denen Reihen von Kernen liegen. Die spätere Begrenzung beginnt mit der 3. Stunde; liegen mehrere Kerne dicht neben einander, so hängen diese Höfe zusammen und hier und da schliesst sich an dieselben ein heller Streifen an, der sich in die Umgebung hinein zieht, indessen bald sich verliert. Es ist dies bei sämmtlichen Kernen der Fall, man sieht keinen ohne

Digitized by Google

einen hellen Hof. Es sind das immerhin nicht unwichtige Thatsachen, welche auf die von Langhans ausgesprochene Idee hinweisen, dass die Kerne bei der Ausbildung der Kanäle mit betheiligt sind.

Die Beobachtungen, die Nad. Schultz mitgetheilt hat, stimmen in einem gerade für die Entstehung der Kanäle wichtigen Punkte nicht mit den meinigen überein. Schultz sah die Kanäle ausschliesslich den Oberflächen des Thrombus parallel verlaufen; es würde dies also mehr auf eine Betheiligung der Thrombuselemente selbst, als auf eine Einwirkung des Gefässinhaltes hindeuten. Auch die Kanäle in dem Fibrin des Chorions unterscheiden sich nach den Schilderungen von Langhans und Kölliker von den unseren durch grosse Regelmässigkeit in der Form, durch gleichmässige Vertheilung der Kerne; es ist daher nicht gestattet, ohne Weiteres auf sie obige Schlüsse anzuwenden.

Der Erklärungsversuch von Recklinghausen findet in meinen Beobachtungen keine Stütze. Auch die stärkste Vergrösserung zeigt vor der Ausbildung der Kanäle, dass die Grundsubstanz einen gleichförmigen Bau hat, dass sie keine Vacuolen enthält, wenn man von den auch erst secundär entstandenen hellen Höfen um die Kerne absieht; es können daher auch die Kanäle nicht aus solchen Vacuolen durch mechanische Pressung entstanden sein.

Zusammenfassung.

1. Die Grundsubstanz des Thrombus entsteht wesentlich durch Zusammenballung von Blutplättchen.

2. Die Blutplättchen entstehen nicht am Orte der Thrombusbildung durch Zerfall von farblosen Blutkörpern.

3. Farblose Blutkörper sind nur in geringer Zahl beigemengt; ihr Protoplasma verschmilzt mit der übrigen Substanz des Thrombus; ihre Kerne bleiben längere Zeit erhalten. Ein Zugrundegehen lässt sich erst von der 12. Stunde an nachweisen.

4. Eingeschlossene rothe Blutkörper lassen sich noch bis in den 2. Tag hinein nachweisen, nachher verschwinden sie.

5. Die Grundsubstanz ist zuerst feinkörnig, wird später homogen und etwas glänzend; sie bietet die mikrochemischen Reactionen des Fibrins dar.

6. Später findet eine Einwanderung von farblosen Blutkörpern statt; ihre Kerne gehen zum Theil zu Grunde.

7. Die Kanäle bilden sich vom Arterienlumen aus unter dem

Digitized by Google

Einfluss des Inhaltes der Arterien. Doch ist auch eine Betheiligung der Kerne des Thrombus selbst nicht auszuschliessen.

Anschliessend an den 6. Satz will ich noch darauf hinweisen, dass dies nicht zu Gunsten der Ansicht von N. Schultz spricht, nach welcher die Regeneration von den farblosen Blutkörpern ausgeht. Indess habe ich die späteren Stadien nicht untersucht.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I. II.)

I. Umrisszeichnungen, um das allmähliche Wachsthum des Thrombus und seine Formveränderungen zu zeigen.

1. Thrombus der 21. Secunde,
2. = = 25. =
3. = = 1. Minute,
4. = = 10. =
5. = des 1. Tages,
6. = = 3. =

II. Thrombus der 5. Minute. Zeiss, Oelimmersion $^1/_{12}$. Der äussere Theil desselben homogen, mit vereinzelten Kernen, der innere deutlich gleichmässig körnig (Blutplättchen), ebenfalls mit nur wenig farblosen Blutkörpern.

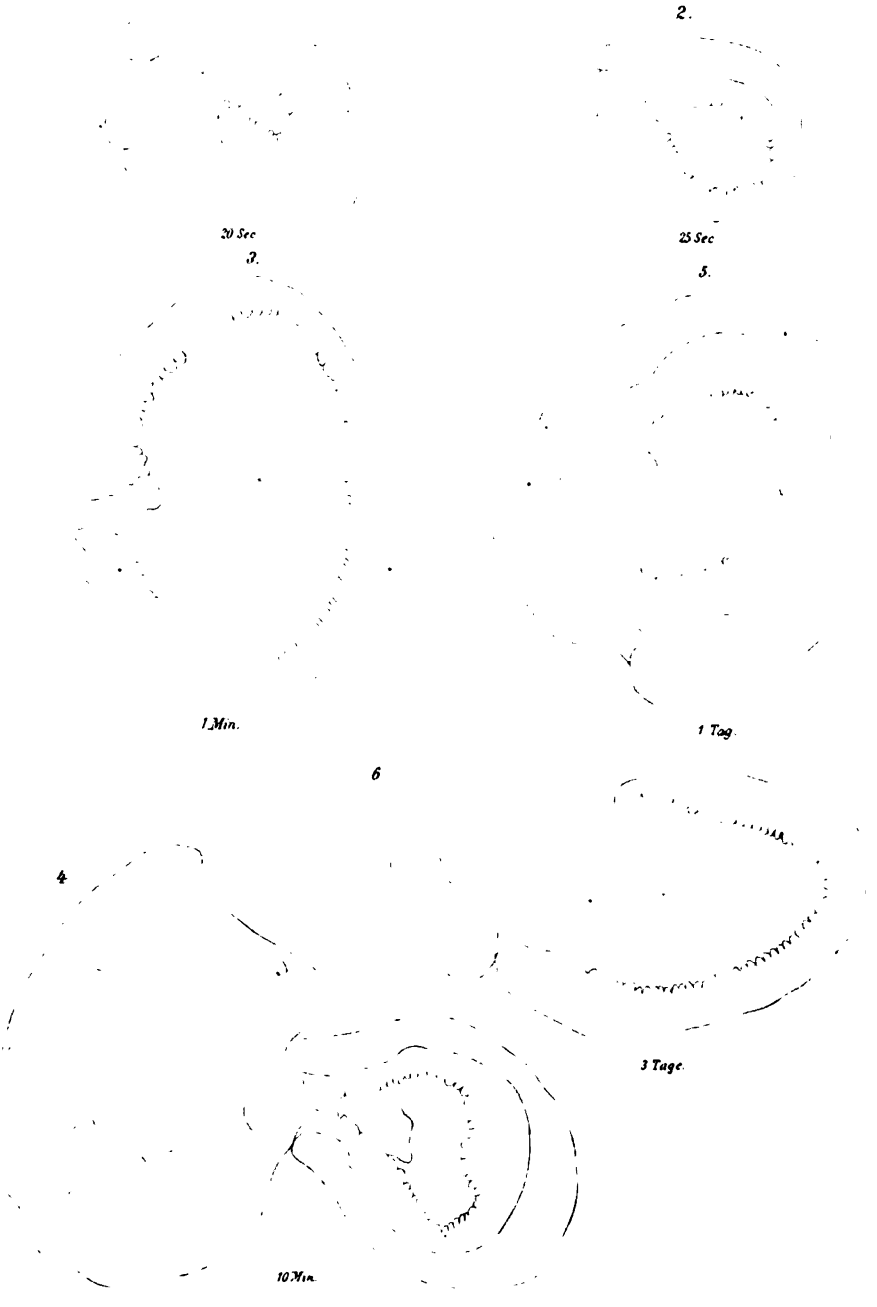
III. Thrombus des 3. Tages. Kernhaltige Kanäle in demselben; auf seiner Innenfläche zahlreiche farblose Blutkörper.

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

Fig. 1.



Digitized by Google

Fig. 2.

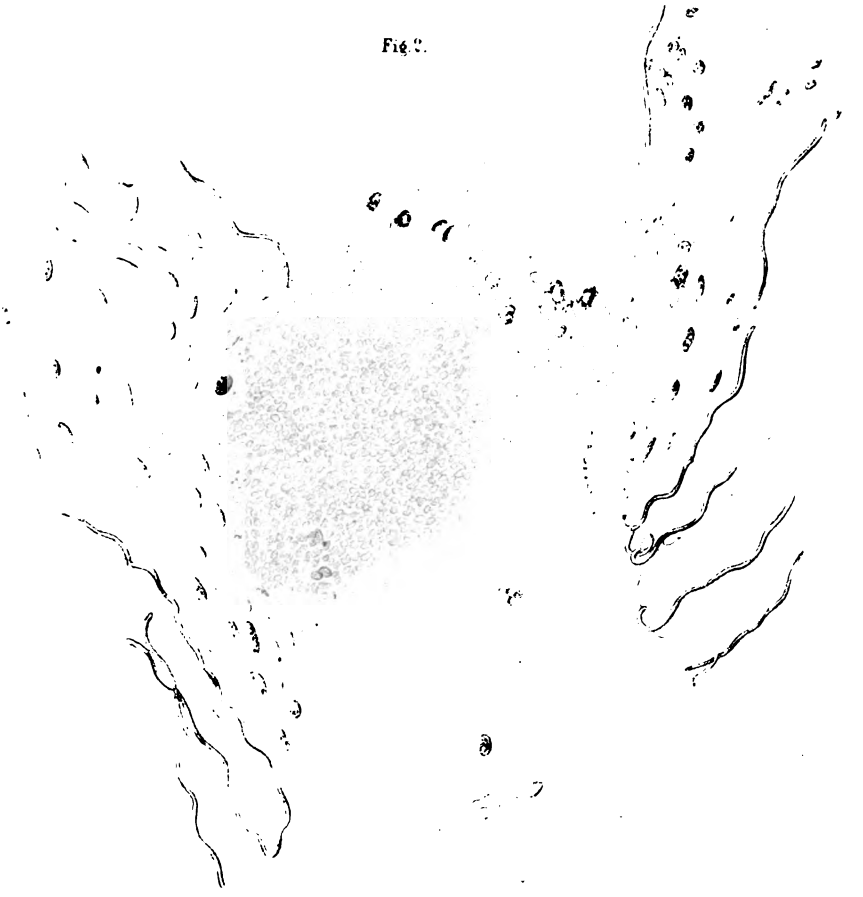
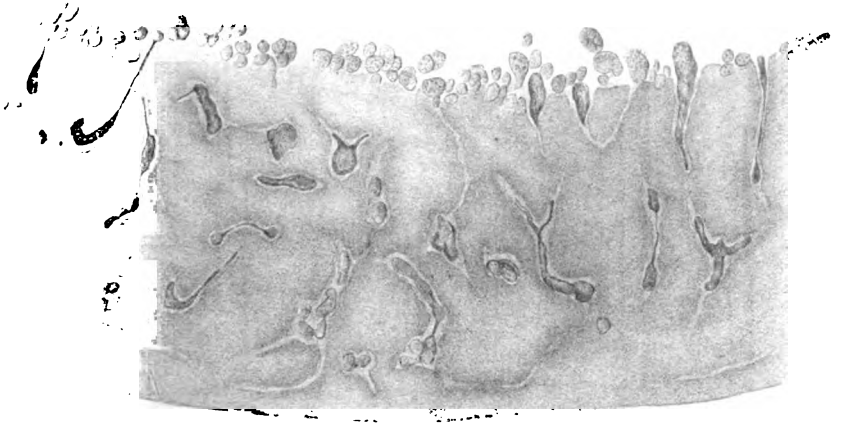


Fig. 3.



Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

XI.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber.

Von

Dr. Oscar Minkowski,

Assistent an der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Nachdem Pflüger[1]) in einer gelegentlichen Bemerkung darauf hingewiesen hatte, dass im Blute von Thieren, an denen vorher Operationen gemacht worden waren, „Verminderung des Sauerstoffes und auch der Kohlensäure sogar während des Fiebers" regelmässig nachweisbar war, hat Senator[2]) zuerst in einem zu diesem Zwecke angestellten Versuche eine erhebliche Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute eines fiebernden Thieres constatirt. Ohne auf diesen einzelnen Versuch ein zu grosses Gewicht zu legen, suchte Senator dieses Ergebniss indirect zu Gunsten seiner Annahme zu verwerthen, dass eine erhebliche Steigerung der Kohlensäureproduction im Fieber nicht stattfinde. Nachdem nun durch die Untersuchungen von Leyden und Fränkel[3]) die Vermehrung der Kohlensäureproduction im fiebernden Organismus in unzweifelhafter Weise dargethan war, unterzog Geppert[4]) auch den Gasgehalt des Blutes im Fieber einer eingehenderen Prüfung. Er fand, dass, während die Menge des Sauerstoffes im arteriellen Blute beim Fieber keine wesentlichen Aenderungen erfahre, der Kohlensäuregehalt des Blutes während des Fiebers regelmässig verringert sei. Er machte darauf auf-

1) Ueber die Geschwindigkeit der Oxydationsprocesse im arteriellen Blutstrom. Pflüger's Archiv. Bd. I. S. 297. 1868.

2) Untersuchungen über den fieberhaften Process und seine Behandlung. Berlin 1873. S. 74.

3) Ueber den respiratorischen Gasaustausch im Fieber. Virchow's Archiv. Bd. LXXVI. S. 136. 1879.

4) Die Gase des arteriellen Blutes im Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II. S. 355. 1881.

Digitized by Google

merksam, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes durchaus nicht in einem directen Verhältniss zur Kohlensäureproduction zu stehen brauche, und kam zu dem Schlusse, dass die Gründe für die Abnahme der Kohlensäure im Blute weder in den Geweben, von denen das Blut seine Kohlensäure bezieht, noch ausschliesslich in Verhältnissen des respiratorischen Gasaustausches, sondern hauptsächlich in der Beschaffenheit des Blutes selbst zu suchen seien. Der nächste Grund für die Verminderung der Kohlensäure sei wahrscheinlich eine Verminderung der Alkalescenz des Blutes, eine Annahme, welche auf der durch Walter[1]) ermittelten Thatsache basirte, dass durch Säureeinfuhr der Kohlensäuregehalt des Blutes stark herabgedrückt werden kann.

Die Ansicht, dass die Verminderung der Kohlensäure im Blute auf ein Sinken der Alkalescenz, resp. auf eine Vermehrung des Säuregehaltes in demselben zu beziehen sei, ist seitdem in einigen Arbeiten aus dem Schmiedeberg'schen Laboratorium[2]) näher begründet worden und hat vor einiger Zeit durch die Untersuchungen von Hans Meyer[3]) noch eine thatsächliche Unterlage gewonnen. Meyer wies nach, dass bei verschiedenen Intoxicationen, unter deren Einfluss das arterielle Blut einen sehr niedrigen Gehalt an Kohlensäure zeigte, aus dem Blute der vergifteten Thiere eine abnorme Säure, und zwar Gährungsmilchsäure, dargestellt werden konnte.

Die Beweiskraft dieses Befundes ist neuerdings von Hess und Luchsinger[4]) in Frage gestellt. Dieselben zeigten, dass unter dem Einflusse der betreffenden Giftwirkungen auch die Production der Kohlensäure, wie überhaupt das Oxydationsvermögen des Organismus enorm herabgesetzt werde, und glauben nun, dass hierin die eigentliche Ursache für die Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blute zu suchen sei. Indessen dürften die von Hess und Luchsinger ermittelten Thatsachen wohl kaum geeignet sein, die Ausführungen H. Meyer's zu widerlegen. So lange überhaupt noch Kohlensäure im Organismus producirt wird, liegt die Möglichkeit vor, dass das Blut beliebig grosse, dem Grade seiner Alkalescenz entsprechende Mengen von Kohlensäure zurückhalte. Es braucht

1) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Dieses Archiv. VII. Bd. S. 148. 1877.

2) Meyer und Williams, Dieses Archiv. XIII. Bd. 1881. — H. Meyer, Dieses Archiv. XIV. Bd. 1881.

3) Studien über die Alkalescenz des Blutes. Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 304. 1883.

4) Toxikologische Beiträge. Pflüger's Archiv. Bd. XXXV. S. 174. 1884.

Digitized by Google

daher die verminderte Production der Kohlensäure in den Geweben noch nicht nothwendigerweise eine Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes im Blute zur Folge zu haben, und somit hat die Annahme, dass die Kohlensäure des Blutes ein brauchbarer Maassstab sei für die Bestimmung der Blutalkalescenz, durch den Nachweis der Milchsäure im Blute in der That eine wesentliche Stütze gewonnen.

Für die Kohlensäureverminderung im Blute beim Fieber kommt der soeben erwähnte Einwand von Hess und Luchsinger nicht in Betracht, da die Kohlensäureproduction hier nicht vermindert, sondern im Gegentheil gesteigert ist. Immerhin scheinen aber die Ausführungen Geppert's nicht allgemeinen Anklang gefunden zu haben. So bemerkt v. Recklinghausen[1]) unter Anderem auch in Bezug auf die Versuche Geppert's: „Hinsichtlich dieser Resultate kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass sie in erster Linie von der Zunahme der Athemfrequenz, dem regelmässigen Zubehör der natürlichen wie der künstlichen Temperatursteigerung abhängen." Eine nähere Prüfung der hier in Rede stehenden Verhältnisse schien daher geboten, und ich folgte gerne einer Anregung des Herrn Prof. Naunyn, über diesen Gegenstand einige Versuche anzustellen. Dieselben bezweckten:

1. Weitere Beweise dafür zu suchen, dass die Verminderung der Kohlensäure im Blute beim Fieber — wie es nach den Untersuchungen Geppert's allerdings schon wahrscheinlich war — auf eine Verminderung der Blutalkalescenz zu beziehen ist.

2. Zu untersuchen, wodurch diese Abnahme der Blutalkalescenz im Fieber bedingt sein könnte.

3. Zu prüfen, ob in der That die Abnahme der Kohlensäure im arteriellen Blute proportional ist der Höhe der febrilen Temperatursteigerung, beziehungsweise ob sie als eine Folge der febrilen Ueberhitzung des Organismus zu betrachten sei.

Die Versuche wurden zum grössten Theile an Hunden ausgeführt. Nachdem die Thiere einige Tage gleichmässige gemischte Nahrung erhalten hatten, wurde an einem Hungertage eine Bestimmung des normalen Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute vorausgeschickt. Nach einiger Zeit, wenn man annehmen konnte, dass die Thiere sich von dem Eingriffe vollständig erholt hatten, wurde dann durch Injection septischer Substanzen Fieber erzeugt[2]) und alsdann nochmals die Kohlensäure im Blute bestimmt.

1) Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufes und der Ernährung. Deutsche Chirurgie. Lief. 2 u. 3. S. 479. Stuttgart 1883.

2) Bei einem Versuche bediente ich mich auch der von Geppert vorge-

Digitized by Google

Die Entgasung erfolgte in einer Pflüger'schen Pumpe neuerer Construction. Zum Auffangen des Blutes diente eine mit Quecksilber gefüllte und an ihrem oberen Ende mit Glashahn versehene Messröhre, die luftdicht mit dem Blutzuleitungsrohre des Recipienten verbunden war. Die Quantität des entgasten Blutes konnte unter Beobachtung des von Pflüger und Zuntz[1]) angegebenen Verfahrens direct an dieser Röhre abgelesen werden. Zur grösseren Sicherheit wurde das untere Ende der Messröhre, nachdem das Blut direct aus der Arterie in dieselbe eingeflossen war, mittelst eines Gummischlauches mit einer zweiten graduirten und mit Quecksilber gefüllten Röhre verbunden und der Stand des Quecksilbers in dieser Röhre vor und nach dem Einfliessen des Blutes in den Recipienten der Luftpumpe von einem Assistenten notirt.

Ergab sich bei beiden Ablesungen eine Differenz — sie überstieg übrigens niemals 0,2 ccm — so wurde dieselbe halbirt und das Volumen des Blutes dementsprechend corrigirt. — Der Recipient der Luftpumpe war stets vorher mit verdünnter Phosphorsäure beschickt worden. Konnte hierdurch die Auspumpung der Kohlensäure etwas beschleunigt werden, so musste auf eine gleichzeitige Bestimmung des Sauerstoffes bei diesem Verfahren von vorneherein verzichtet werden, da nach den Untersuchungen von Pflüger und Zuntz der Zusatz von Phosphorsäure erhebliche Quantitäten von Sauerstoff zum Verschwinden bringt. — Die Menge der Kohlensäure wurde durch Absorption mittelst einer Kalikugel bestimmt; das Volumen auf 0° und 1 M. Druck reducirt.

Gleich die ersten Versuche ergaben eine Bestätigung der Geppert'schen Angabe, dass der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes im Fieber regelmässig vermindert sei:

Versuch I.

1. Junger Hund von 10½ kg Gewicht. Erste Blutentziehung bei einer Temperatur von 39,7° C. Es werden 37,0 ccm Blut aus der rechten A. femoralis zur Analyse entnommen.

---

schlagenen Methode — Einlegen eines Laminariastiftes in die Markhöhle des Femur —, doch habe ich mich von irgend welchen Vortheilen dieses Verfahrens nicht überzeugen können.

1) Ueber den Einfluss der Säuren auf die Gase des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. I. S. 366. 1868.

Digitized by Google

Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 14,249 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,022 =

Demnach:

CO_2 = 30,3 Proc.

2. Nach circa 3 Wochen werden dem Hunde an drei aufeinanderfolgenden Tagen an jedem Morgen 5 ccm filtrirter Muskeljauche subcutan injicirt. Die Körpertemperatur steigt jedesmal gegen Mittag bis auf 40,0—40,5 ° C., um bereits am Abend wieder zur Norm zurückzukehren. Das Allgemeinbefinden des Thieres erscheint dabei wenig afficirt. Am 4. Tage ist die Temperatur des Morgens 38,8 °. Nach einer wiederholten Injection von 5 ccm Muskeljauche steigt sie bis Nachmittags 1 Uhr auf 40,6 ° C. Bei dieser Temperatur werden 41,7 ccm Blut aus der linken A. femoralis zur Analyse entnommen.

Dieselbe ergibt:

Gesammtgase . . . . . 17,011 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 5,673 =

Demnach:

CO_2 = 27,2 Proc.

Am Abend nach dem Versuche ist die Temperatur wieder normal. Der Hund erholt sich und bleibt am Leben.

Versuch II.

1. Kräftiger Pudel. Körpergewicht 17 kg. Am 11. August erste Blutentziehung. Beim Fesseln mässige Sträubungen. Unmittelbar vor der Blutentziehung: Temperatur 39,4 °, Respirationsfrequenz 32, Pulsfrequenz 94 in der Minute. Es werden 41,3 ccm Blut aus der rechten A. femoralis zur Entgasung verwendet. Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 17,662 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 5,231 =

Demnach:

CO_2 = 30,1 Proc.

2. Am 28. August wird dem Hunde unter Aethernarkose die Markhöhle des rechten Femur aufgemeisselt und ein Laminariastift in dieselbe eingelegt. Am nächsten Morgen ist die Temperatur 40,1 °, sinkt indess bald wieder zur Norm. Die Wunde eitert etwas, im Uebrigen bleibt der Hund munter, frisst und bellt wie gewöhnlich. Am 6. September ist die Temperatur des Morgens 38,6 °. Das Thier wird nun wieder gefesselt, der aufgequollene Laminariastift aus der Markhöhle des Knochens entfernt, wobei die gebildeten Granulationen zerquetscht werden und ein neuer Laminariastift eingelegt.

Am Abend ist die Körpertemperatur				40,0 °
Am 7. September	Morgens	=	=	39,9 °
= = =	Abends	=	=	40,5 °
= 8. =	Morgens	=	=	40,1 °
= = =	Nachm.	=	=	40,4 °

Dabei ist der Hund entschieden krank, frisst nichts und liegt meistens ganz ruhig. — Es werden nun 40,2 ccm Blut aus der linken

Digitized by Google

A. femoralis zur Gasanalyse entnommen. Unmittelbar vorher ist die Körpertemperatur 40,7 °, Respirationsfrequenz 24, Pulsfrequenz 124 in der Minute.

Die Analyse ergibt:

Gesammtgase . . . . . 13,970 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,986 =

Demnach:

CO_2 = 24,8 Proc.

Unmittelbar darnach wird das Thier durch Verbluten getödtet.

Versuch III.

1. Kräftiger Hund von 16 kg Gewicht. Am 4. September erste Blutgasanalyse. Bei der Operation sträubt sich das Thier ausserordentlich heftig; dabei steigt die Körpertemperatur von 38,6 bis auf 40,2 °. Der Hund wird nun freigelassen; nach 2 Stunden wieder rasch aufgebunden und aus der bereits vorher frei präparirten Femoralarterie 39,7 ccm Blut zur Analyse entnommen. Das Thier sträubt sich jetzt viel weniger, ist indess sehr aufgeregt und athmet ausserordentlich frequent. Unmittelbar vor dem Aderlasse ist die Temperatur 39,6, Pulsfrenz 120, Respirationsfrequenz über 100 in der Minute.

Bei der Entgasung gefunden:

Gesammtgase . . . . . 18,941 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 6,098 =

Demnach

CO_2 = 32,4 Proc.

2. Am 21. September werden dem Thiere, dessen Temperatur des Morgens 38,3 ° beträgt, 10 ccm Blut von einem an Sepsis gestorbenen Hunde subcutan injicirt. Im Laufe des Nachmittags steigt die Temperatur bis auf 39,8 °. Am 22. September Morgens ist die Temperatur 39,0 °. Darauf erneute Injection von 10 ccm septischen Blutes. Bis zum Nachmittage steigt nun die Temperatur auf 40,6. Nunmehr wird das Thier zum Aderlass aufgebunden. Es sträubt sich jetzt ziemlich wenig. Unmittelbar vor der Blutentziehung ist die Temperatur 40,8 °, Respirationsfrequenz 26, Pulsfrequenz 124 in der Minute. Es werden 41,0 ccm Blut entgast. Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 16,480 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 6,010 =

Demnach:

CO_2 = 25,5 Proc.

3. Am Abend nach dieser Blutentziehung ist die Temperatur 40,0 °; am folgenden Morgen 39,7 °. Abermalige Injection von 10 ccm des septischen Blutes. Gegen Mittag steigt die Temperatur auf 40,7 °, dann sinkt sie wieder und beträgt am Abend 39,0 °. Am folgenden Morgen ist das Thier sehr collabirt: Temperatur 35,5 ° C. Es werden nun noch einmal 42,2 ccm Blut aus der linken A. femoralis zur Gasanalyse entnommen. Das Blut fliesst aus der Arterie langsamer als sonst. Puls 130—140, Respiration 26—28 in der Minute.

Digitized by Google

Bei der Analyse gefunden:

Gesammtgase . . . . . 14,017 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 5,710 =

Demnach:

CO_2 = 19,7 Proc.

Das Thier stirbt kurze Zeit darauf.

Versuch IV.

1. Einem gesunden Hunde von 9 kg Gewicht werden bei einer Körpertemperatur von 39,1 ° C. aus der linken Femoralarterie 43,0 ccm Blut zur Gasanalyse entnommen. Es werden hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 25,40 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 8,30 =

Demnach:

CO_2 = 39,3 Proc.

2. In der nächsten Woche bleibt der Hund munter, die Temperatur schwankt zwischen 38,7—39,1 °. Darauf werden dem Thiere an fünf aufeinanderfolgenden Tagen Injectionen von Eiter in die Lungen gemacht. Die Temperatur betrug

am	1.	Tage	Morgens 38,7,	Nachmittags	40,2 °
=	2.	=	= 39,2,	=	41,2 °
=	3.	=	= 39,7,	=	40,4 °
=	4.	=	= 39,8,	=	40,9 °
=	5.	=	= 39,1,	=	40,2 °

Nun wurden 38,0 ccm Blut aus der rechten A. femoralis zur Gasanalyse entnommen. Temperatur unmittelbar vor der Blutentziehung 39,9°.

Bei der Analyse gefunden:

Gesammtgase . . . . . 11,66 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 4,76 =

Demnach:

CO_2 = 20,8 Proc.

Unmittelbar darauf wird der Hund getödtet. Bei der Section finden sich beide Lungen zum grössten Theil derb infiltrirt, mit zahlreichen Abscessen durchsetzt. Höchstens die Hälfte des Lungenparenchyms ist noch lufthaltig.

In allen diesen Versuchen konnte constatirt werden, dass das septische Fieber, welches jedesmal auf verschiedene Weise erzeugt wurde, regelmässig mit einer Verminderung des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute einherging. Auch konnte bereits aus diesen Versuchen geschlossen werden, dass es sich hierbei nicht lediglich um eine Wirkung der gesteigerten Respirationsthätigkeit handelte. Denn in Versuch II und noch mehr in Versuch III war während der Entnahme des zur Untersuchung bestimmten Blutes die Athmungsfrequenz des normalen Thieres grösser als die des fiebernden. In demselben Sinne ist auch Versuch IV zu deuten. Denn hier, wo bei dem fiebernden Thiere

Digitized by Google

die Respirationsfläche der Lunge ausserordentlich verkleinert war, konnte füglich nicht von günstigeren Ventilationsverhältnissen die Rede sein. Die Annahme, dass der respirirende Theil der Lunge für die erkrankten Lungenpartien vicariirend eingetreten sei, so dass trotz der kleineren Respirationsfläche eine stärkere Decarbonisation des Blutes zu Stande kam als im Normalzustande, wäre jedenfalls kaum wahrscheinlich.

Geppert suchte durch Rechnung nachzuweisen, dass nicht nur der Kohlensäuregehalt des arteriellen, sondern auch der des venösen Blutes im Fieber verringert sein müsse. Als ein Hauptfactor figurirt in dieser Berechnung die Annahme, dass die mittlere Blutgeschwindigkeit im Fieber constant oder beschleunigt, jedenfalls aber nicht verlangsamt sei. Diese Annahme war indessen nicht begründet. Naunyn[1]) hat vor Kurzem darauf aufmerksam gemacht, dass die Beschleunigung des Blutstromes beim Fieber durchaus noch nicht erwiesen sei und dass — wenigstens in den Gefässen der inneren Organe — vielleicht gar eine verlangsamte Stromgeschwindigkeit des Blutes beim Fieber zu erwarten sei. Die Angaben Hueter's[2]), der mittelst der Ludwig'schen Stromuhr eine bedeutende Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit in der Carotis gefunden haben wollte, sind zwar durch die Versuche von Berns[3]) zweifelhaft gemacht, indess geben auch diese Versuche nicht genügende Aufklärung über das Verhalten der Blutgeschwindigkeit beim Fieber. Die gesteigerte Pulsfrequenz beweist noch nichts für eine Beschleunigung des Blutstromes. In der älteren Literatur existiren schon einige Angaben von Hering[4]), welcher gefunden hatte, dass bei Thieren, die infolge von verschiedenen Erkrankungen beschleunigte Pulsfrequenz zeigten, die Umlaufszeit des Blutes in vielen Fällen verlängert sei. Nachdem vor einiger Zeit die Hering'sche Methode für die Bestimmung der Geschwindigkeit des Kreislaufes durch Hermann[5]) wieder in Erinnerung gebracht und in zweckmässiger Weise modificirt worden war, hat Herr Cand. med. Wolff[6]) im Laboratorium

1) Kritisches und Experimentelles zur Lehre vom Fieber und von der Kaltwasserbehandlung. Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 95ff. 1884.

2) Allgemeine Chirurgie. 1873. S. 571.

3) Die Ludwig'sche Stromuhr und Hueter's Fiebertheorie. Virchow's Archiv. Bd. LXIX. S. 153.

4) Ueber die Schnelligkeit des Blutlaufes. Vierordt's Archiv für physiolog. Heilkunde. Bd. XII. 1853. S. 141.

5) Zur Bestimmung der Umlaufszeit des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. 33. S. 169. 1884.

6) Vergl. die betreffende Arbeit in diesem Band.

Digitized by Google

der hiesigen medicinischen Klinik eine Reihe von Versuchen an Kaninchen ausgeführt, um die Kreislaufsgeschwindigkeit beim Fieber zu untersuchen. Die Versuche ergaben, dass die Umlaufszeit des Blutes während des Fiebers fast regelmässig grösser war, als in der Norm, dass somit eine Verlangsamung der Stromgeschwindigkeit während des Fiebers zu Stande kommt.

Demnach wird die Berechnung Geppert's hinfällig und ist ein Rückschluss auf den Kohlensäuregehalt des venösen Blutes aus der Verminderung der Kohlensäure im arteriellen Blut nicht ohne Weiteres gestattet. Man könnte nun daran denken, dass diese Verminderung der Kohlensäure im arteriellen Blute überhaupt nur auf die Verlangsamung des Blutstromes, auf das längere Verweilen des Blutes in den Lungencapillaren zu beziehen ist. Indessen lässt sich durch eine einfache Erwägung der Nachweis führen, dass es jedenfalls nicht dieses Moment allein sein kann, welches das Sinken des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute bedingt. Da die Geschwindigkeit des Diffusionsstromes zwischen dem Blut und der in den Lungenalveolen enthaltenen Luft von der Differenz der Kohlensäurespannung im Blute und in der Lungenluft abhängig ist, so muss mit der Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blute bei längerem Verweilen desselben in der Lunge auch die Geschwindigkeit der Kohlensäureabgabe allmählich sinken. Es gibt daher ein bestimmtes Quantum Blut bei dem einmaligen Passiren durch die Lunge allerdings mehr Kohlensäure ab, wenn der Blutstrom verlangsamt ist, die Abgabe der Kohlensäure steigt aber nicht in demselben Verhältniss, wie die Dauer des Blutkreislaufes. Die Gesammtabgabe der Kohlensäure in einem bestimmten Zeitraume muss ceteris paribus um so geringer sein, je langsamer das Blut durch die Lungen fliesst. Nun wissen wir aber aus den Untersuchungen von Leyden und Fränkel (l. c.), die durch die neueren Untersuchungen von Finkler[1]) und von Lilienfeld[2]) eine Bestätigung erhalten haben, dass die Kohlensäureausscheidung im Fieber vermehrt ist. Daraus folgt, dass im Fieber noch besondere Bedingungen vorhanden sein müssen, welche die Diffusion der Kohlensäure aus dem Blute beschleunigen, d. h. mit anderen Worten, welche die Spannung der Kohlensäure im Blute vermehren.

Ein solches Moment, welches geeignet wäre, die Kohlensäure-

1) Ueber das Fieber. Pflüger's Archiv. Bd. XXIX. S. 98. 1882.

2) Untersuchungen über den Gaswechsel fiebernder Thiere. Pflüger's Archiv. Bd. XXXII. S. 293. 1883.

Digitized by Google

spannung im Blute zu erhöhen, könnte nun in der febrilen Temperatursteigerung gesucht werden. Dass die Temperatur auf die Bindung der Kohlensäure im Blute von Einfluss ist, kann durch die Versuche von Setschenow und von Zuntz[1]) als festgestellt betrachtet werden. Indessen, einmal geht die Abnahme der Kohlensäure im arteriellen Blute, wie weiter unten noch gezeigt werden soll, durchaus nicht parallel dem Grade der Temperatursteigerung. Zweitens sind die Temperaturdifferenzen, welche hier in Frage kommen, zu klein, als dass sie eine so erhebliche Verminderung des Kohlensäuregehaltes erklären sollten, wie sie beim Fieber in der Regel gefunden werden kann. Es darf daher die Temperatursteigerung an und für sich nicht als die eigentliche Ursache, sondern höchstens als ein begünstigendes Moment für die Abnahme der Kohlensäure im arteriellen Blute betrachtet werden.

Nach Allem bleibt es das Wahrscheinlichste, dass die wesentlichste Ursache für die Abnahme der Blutkohlensäure im Fieber in einer veränderten Zusammensetzung des Blutes, in einer Abnahme der die Kohlensäure bindenden Substanzen im Blute zu suchen ist. Die Annahme, dass im Fieber eine vermehrte Säureproduction und somit ein Sinken der Alkalescenz in den Geweben wie im Blute zu Stande kommt, wird ohnehin schon durch viele Thatsachen gestützt. Zuntz hatte durch Titriren gefunden, dass während des Fiebers eine erheblich geringere Menge von Alkali im Blute nachweisbar sei als in der Norm. Doch ist in neuerer Zeit wiederholt darauf aufmerksam gemacht worden, dass die Titration mit Säure unter Anwendung von Lackmus als Indicator durchaus nicht geeignet ist, ein richtiges Urtheil über die Alkalescenz des Blutes zu gewähren. Nachdem Maly[2]) nachzuweisen gesucht hat, dass das auf Lackmus alkalisch reagirende Blut in Wirklichkeit eine saure Flüssigkeit ist, hat H. Meyer (l. c.) die hier in Betracht kommenden Verhältnisse in eingehender Weise erörtert und gezeigt, dass eine directe Bestimmung der Blutalkalescenz zur Zeit überhaupt noch nicht möglich ist. Wir müssen uns daher auch hier auf indirecte Beweisführung beschränken und die Thatsachen berücksichtigen, welche für eine vermehrte Säurebildung im Fieber zu sprechen scheinen.

In erster Linie ist hier nun die vermehrte Ammoniakausscheidung im Harne zu erwähnen, welche bei fiebernden Menschen

1) Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. IV, 2. S. 67ff. und 78.

2) Ueber das Basensäureverhältniss im Blutserum etc. Sitzungsberichte der k. Akad. d. Wissensch. Wien 1882. Bd. LXXXV. Abth. III. S. 318ff.

Digitized by Google

nachgewiesen ist. Nachdem Koppe[1]) bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten, namentlich bei Typhus, eine Steigerung des Ammoniakgehaltes im Harne constatirt hatte, stellte Hallervorden[2]) eingehendere Untersuchungen über diesen Gegenstand an und fand die Ammoniakausscheidung bei vielen Fällen von Typhus, bei Pneumonie, Pleuritis und Febris recurrens bis auf 2,0—2,6 g pro die gesteigert. Hallervorden suchte die Ammoniakvermehrung dahin zu deuten, dass im Fieber die fixen Alkalien des Körpers stärker in Anspruch genommen seien, und dass das Ammoniak zum Ersatze derselben verwendet werde. Für einen anderen pathologischen Vorgang, bei welchem Hallervorden ebenfalls eine Ammoniakvermehrung im Harne gefunden hatte, für den Diabetes mellitus, ist seitdem durch die Untersuchungen von Stadelmann[3]) und von mir[4]) als die Ursache dieser Ammoniakvermehrung eine abnorme Säureproduction nachgewiesen worden. Es wird dadurch um so wahrscheinlicher, dass auch die vermehrte Ammoniakausscheidung im Fieber auf eine vermehrte Bildung von Säuren zu beziehen ist.

Diese Annahme wird auch noch durch die folgenden Beobachtungen wesentlich gestützt:

Walter (l. c.) hatte gezeigt, dass durch Zufuhr von Säuren beim Hunde nur eine sehr geringe Abnahme der Kohlensäure im Blute zu erzielen ist, weil der Organismus der Carnivoren im Stande ist, durch Vorschieben des Ammoniaks die fixen Alkalien zu schützen. Dagegen äusserte sich bei Kaninchen die Säurewirkung durch ein sehr erhebliches Sinken des Kohlensäuregehaltes im Blute, offenbar weil diese Thiere nicht so viel Ammoniak zur Verfügung haben wie der Hund. Wenn nun die Abnahme der Kohlensäure im Blute beim Fieber als eine Säurewirkung aufzufassen ist, so musste dieselbe bei Versuchen an Kaninchen in viel energischerer Weise zu Tage treten als beim Hunde.

Die folgenden Versuche ergaben in der That eine Bestätigung dieser Voraussetzung:

---

1) Petersburger medicinische Zeitschrift. 1868.

2) Ueber Ausscheidung von Ammoniak im Urin bei pathologischen Zuständen. Dieses Archiv. XII. Bd. S. 237. 1880.

3) Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus. Dieses Archiv. XVII. Bd. S. 419. 1883.

4) Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harne bei Diabetes mellitus. Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 35. 1884.

Digitized by Google

Versuch V.

Einem Kaninchen von 1700 g Gewicht werden um 11 Uhr Vormittags 5 ccm Muskeljauche subcutan injicirt. Temperatur vor der Injection 39,1 °. Nach 3 Stunden 41,2 °, nach weiteren 3 Stunden 41,4 °. Das Thier wird nun gefesselt und die linke A. carotis freigelegt. Dabei kühlt sich das Thier bis auf 40,4 ° ab. Es werden 16,8 ccm Blut zur Analyse entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammtgase	3,465 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	1,268 =

Demnach:

$$CO_2 = 13{,}1 \text{ Proc.}$$

Versuch VI.

Einem Kaninchen von 1600 g Gewicht werden Nachmittags 5 Uhr 5 ccm Blut von einem an Sepsis verstorbenen Thiere unter die Haut gespritzt. Temperatur vor der Injection 39,4 °, Abends 8 Uhr 39,9 °. Am folgenden Morgen 7 Uhr 40,1 °; um 11 Uhr 39,6 °. Darauf wird das Thier gefesselt und 20,7 ccm Blut aus einer Carotis zur Analyse entnommen. Nach der Blutentziehung beträgt die Temperatur 39,0 °.

Es werden gefunden:

Gesammtgase	4,726 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	1,835 =

Demnach:

$$CO_2 = 13{,}9 \text{ Proc.}$$

Versuch VII.

Einem kräftigen Kaninchen von 2200 g Gewicht werden am 10. November Vormittags 5 ccm septisches Blut subcutan injicirt. Temperatur vor der Injection 39,5 °, am Nachmittage 40,1 °. Am 11. November Vormittags 7 Uhr 39,4 °, um 10 Uhr 38,2 °. Das Thier erscheint dabei recht krank, aber nicht übermässig collabirt. Es sträubt sich beim Fesseln ziemlich kräftig. Nun werden 20,7 ccm Blut aus einer Carotis zur Gasanalyse entnommen.

Die Analyse ergibt:

Gesammtgase	4,434 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	1,131 =

Demnach:

$$CO_2 = 15{,}9 \text{ Proc.}$$

Nach der Blutentziehung sinkt die Temperatur noch mehr und beträgt nach einer Stunde 36,4 °. Im Laufe des Tages stirbt das Thier.

Es ist bei diesen Versuchen eine Bestimmung der Kohlensäure im Blute am normalen Thiere nicht vorausgeschickt worden, weil eine grössere Blutentziehung, wie sie für die Gasanalyse nothwendig war, nicht füglich zweimal hintereinander bei demselben Kaninchen vorgenommen werden konnte. Bei einem gesunden Kaninchen, bei

Digitized by Google

welchem ich eine Gasanalyse ausgeführt habe, fand ich 29,0 Proc. Kohlensäure im Carotisblute. Walter fand im Blute normaler Kaninchen, im Mittel aus 4 Analysen, 25,82 Proc. Kohlensäure. Es scheint demnach der Kohlensäuregehalt im Blute normaler Kaninchen durchschnittlich etwas geringer zu sein als im Hundeblute. Immerhin ist bei den obigen Versuchen die Abnahme der Kohlensäure während des Fiebers erheblich grösser als bei den Versuchen an Hunden, ein Befund, welcher mit der Annahme einer Säurewirkung sehr gut übereinstimmt.

Fragen wir nun, worauf die vermehrte Säureproduction im Fieber zurückzuführen ist, so lassen sich dafür verschiedene Gründe anführen.

Eines der wichtigsten Momente hat Naunyn[1]) in Kürze bezeichnet, indem er darauf hinwies, dass der Organismus „in den fieberhaften Krankheiten mit seinem Stoffwechsel hauptsächlich auf den Verbrauch des eigenen Körpers, d. h. auf Fleischnahrung angewiesen ist". Die Fleischnahrung ist aber unbedingt als eine saure Nahrung zu betrachten. Dementsprechend bewirkt dieselbe auch, wie die Untersuchungen von Coranda[2]) gezeigt haben, sowohl beim Menschen wie beim Hunde eine Steigerung der Ammoniakausscheidung im Harne. Die Angaben von Coranda sind neuerdings durch Auerbach[3]) bestätigt worden, welcher den Nachweis führte, dass die bei Fleischnahrung dem Körper zugeführten Alkalien nicht ausreichen, um die durch diese Nahrung bewirkte Mehrproduction von Säuren, d. h. Schwefelsäure und Phosphorsäure, zu decken. Durch den gesteigerten Zerfall der eiweisshaltigen Gewebe beim Fieber muss nun ebenfalls eine Mehrproduction von Säuren stattfinden, welche durch die zu der Constitution dieser Gewebe gehörenden Alkalien nicht genügend neutralisirt werden können, und hierin ist bereits ein sehr wesentlicher Grund für die Verarmung des Körpers an Alkalien gegeben.

Eine andere Ursache für abnorme Säureproduction im Fieber ist das entschiedene Ueberwiegen der Spaltungen über die Oxydationen im fiebernden Organismus. Während die gesteigerte Zersetzung der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile, erkennbar an der vermehrten Harnstoffproduction, eine der constantesten und auf-

1) l. c. S. 79.

2) Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Dieses Archiv. XII. Bd. S. 76. 1880.

3) Ueber die Säurewirkung der Fleischnahrung. Virchow's Archiv. XCVIII. Band. S. 512. 1884.

Digitized by Google

fallendsten Begleiterscheinungen des Fiebers ist, war man lange Zeit im Zweifel darüber, ob eine vermehrte Kohlensäureproduction als Aeusserung der gesteigerten Verbrennungsprocesse im Fieber überhaupt nachweisbar sei. Und auch jetzt, wo diese Frage im bejahenden Sinne entschieden ist, darf mit Bestimmtheit behauptet werden, dass die Steigerung der oxydativen Vorgänge im Fieber bei Weitem nicht in dem Maasse erfolgt, wie die vermehrte Spaltung der Eiweisskörper. Eine nothwendige Folge hiervon muss eine Anhäufung der stickstofffreien Spaltungsproducte sein, welche als Zwischenstufen des Stoffwechsels zu betrachten sind. Diese tragen aber in ihrer Mehrzahl den Charakter von Säuren und sind daher ebenfalls im Stande, die Alkalescenz des Blutes zu vermindern. Bei der ausserordentlichen Mannigfaltigkeit dieser intermediären Stoffwechselproducte und unseren verhältnissmässig geringen Kenntnissen über die Natur derselben darf es nicht Wunder nehmen, dass der directe Beweis für die obige Annahme durch den Nachweis der betreffenden Stoffe noch nicht hat geführt werden können.

H. Meyer[1]) hat im Anschluss an seine oben erwähnten Untersuchungen den Versuch gemacht, Milchsäure im Blute fiebernder Hunde nachzuweisen. Von 2 Versuchen, die er zu diesem Zwecke angestellt hat, fiel einer negativ aus — in diesem Falle zeigten aber auch die Blutgase keine anomalen Verhältnisse —, ein zweiter ergab ein zweifelhaftes Resultat. Es wurde eine geringe Menge einer Säure erhalten, die nicht näher charakterisirt werden konnte und nicht Milchsäure gewesen zu sein scheint. — Ich habe nun in zwei Fällen (Versuch I und II) das Blut fiebernder Hunde, bei welchen die Kohlensäure im Blute etwas vermindert war, untersucht und beide Male etwas Milchsäure nachweisen können. Die erhaltenen Mengen waren zwar sehr gering, indess gelang es mit genügender Sicherheit den Nachweis zu führen, dass es sich in der That um Milchsäure handelte.

Das zu diesen Untersuchungen verwendete Blut wurde unmittelbar nach der für die Gasanalyse entnommenen Blutprobe direct aus der Arterie in siedendes Wasser, resp. siedende Glaubersalzlösung aufgefangen, rasch aufgekocht, mit etwas verdünnter Essigsäure neutralisirt und filtrirt. Das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahirt. Der alkoholische Auszug nach dem Verdampfen des Alkohols in Wasser aufgenommen, mit etwas Schwefelsäure angesäuert und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der abgegossene Aether noch mit wenig Wasser gewaschen und dann verdunstet. Es hinterblieb eine unscheinbare Menge eines Syrups; derselbe wurde in Wasser gelöst, mit etwas Thierkohle

1) l. c. S. 318 Anm.

Digitized by Google

entfärbt und filtrirt. Das Filtrat mit kohlensaurem Zinkoxyd gekocht, filtrirt, eingeengt und zur Krystallisation stehen gelassen.

Auf diese Weise wurde in Versuch I aus ca. 300 ccm Blut 0,052 eines krystallinischen Salzes erhalten. Die Krystalle zeigten unter dem Mikroskope das charakteristische Aussehen des fleischmilchsauren Zinks.

0,0469 des durch Umkrystallisiren gereinigten und über Schwefelsäure getrockneten Salzes verloren beim Erhitzen auf 105 ° C. 0,0057 = 12,2 Proc. Wasser und hinterliessen nach dem Verbrennen im Platintiegel 0,0138 = 33,5 Proc. Zinkoxyd.

Fleischmilchsaures Zink erfordert 12,9 Proc. H_2O und 33,4 Proc. ZnO.

In Versuch II wurde in gleicher Weise aus ca. 250 ccm Blut 0,0448 von denselben Krystallen gewonnen, welche beim Erhitzen auf 105 ° C. 0,0055 = 12,3 Proc. H_2O abgaben. Zur Prüfung auf optische Activität reichte die erhaltene Menge nicht aus.

In normalem Hundeblute sollen in der Regel keine nachweisbaren Mengen von Milchsäure vorhanden sein. Doch hat Salomon[1]) in einzelnen Fällen auch im Aderlassblute gesunder Hunde Spuren derselben gefunden. Ich habe einmal im Blute eines normalen Hundes vergeblich nach Milchsäure gesucht, ein anderes Mal gelang es mir, aus circa 350 ccm Blut eines nicht fiebernden Hundes bei einem Kohlensäuregehalt von 31,9 Proc. circa 20 mg milchsaures Zink darzustellen. Es ist daher noch fraglich, ob das Vorkommen von Milchsäure im Blute als eine pathologische Erscheinung aufgefasst werden darf. Jedenfalls beweisen aber die obigen Versuche, dass im Blute fiebernder Hunde eine leicht oxydable Säure, wie die Milchsäure, in nachweisbarer Menge vorkommen kann[2]). Eine weitere Bedeutung soll hier diesem Befunde nicht beigelegt werden. Dass solche Substanzen, die, wie die Milchsäure, als Zwischenstufen der Stoffwechselproducte betrachtet werden müssen, während des Fiebers in vermehrter Menge gebildet werden, ist, wie oben auseinandergesetzt, schon a priori sehr wahrscheinlich.

Es liegen übrigens auch Beobachtungen vor, welche dafür sprechen, dass auch noch andere in diese Kategorie gehörende Stoffe im Fieber in abnormer Weise producirt werden können. So hat v. Jaksch[3]) bei fieberhaften Krankheiten grössere Mengen von

---

1) Ueber die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im thierischen Organismus. Zeitschr. für physiol. Chemie. II. Bd. S. 82. 1878.

2) Bemerkenswerth ist übrigens, dass in der eben erwähnten Arbeit von Salomon unter den Fällen, bei denen die Untersuchung auf Milchsäure im menschlichen Aderlassblute ein positives Resultat ergab, sich auch einige Fälle von Pneumonie verzeichnet finden.

3) Zeitschrift für klin. Medicin. V. Bd. S. 346. — Zeitschrift f. physiolog. Chemie. VI. Bd. S. 541. 1882.

Digitized by Google

Aceton im Harne gefunden. Spätere Beobachter[1]) haben zwar gegen die Verallgemeinerung dieses Befundes Einwände erhoben und wahrscheinlich gemacht, dass die Acetonurie keine constante Begleiterscheinung des Fiebers ist, indessen darf es wohl als erwiesen[2]) betrachtet werden, dass wenigstens in vielen Fällen beim Fieber ganz erhebliche Mengen von Aceton im Harne ausgeschieden werden können. Nun tritt das Aceton im Harne wahrscheinlich nicht als ein präformirter Bestandtheil desselben, sondern als ein Spaltungsproduct der Acetessigsäure auf. Als eine Vorstufe der Acetessigsäure habe ich (l. c.) vor einiger Zeit im diabetischen Harne die gleichzeitig mit mir auch von E. Külz[3]) gefundene β-Oxybuttersäure[4]) nachgewiesen. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass auch die genannten beiden Säuren im Fieber in vermehrter Menge producirt werden, und somit möglich, dass sie durch ihre Anhäufung im Blute ebenfalls dazu beitragen, die Alkalescenz desselben zu vermindern.

Dass auch bei anderen Krankheiten als beim Diabetes mellitus die Oxybuttersäure als Vorstufe des Acetons im Harne in Betracht kommen kann, habe ich vor Kurzem in einem Falle zu constatiren Gelegenheit gehabt. Es handelte sich um eine scorbutartige Erkrankung, welche als Complication bei einer ziemlich vorgeschrittenen amyotrophischen Lateralsklerose auf der hiesigen medicinischen Klinik zur Beobachtung kam. Der Harn der betreffenden Patientin zeigte einen sehr reichlichen Gehalt an Aceton, welches durch die verschiedenen bekannten Reactionen mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Auch gab der Harn sehr intensive Eisenchloridreaction. Aus einer 24stündigen Harnmenge gelang es mir nun in diesem Falle ca. 3,0 g Oxybuttersäure darzustellen, welche durch ihre Eigenschaften, optische Activität, Metallgehalt des Silbersalzes mit der Oxybuttersäure des diabetischen Harnes identificirt werden konnte. Während des Aufenthaltes der Patientin in der Klinik besserten sich sehr bald die scorbutischen Symptome; dabei nahm sowohl das Aceton wie die Oxybuttersäure im Harne ab, sie verschwanden indess nicht

1) Penzoldt, Archiv für klin. Med. XXXIV. Bd. S. 127. — Le Nobel, Dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 6.

2) Vgl. Jaksch, Weitere Beobachtungen über Acetonurie. Zeitschrift für klin. Medicin. VIII. Bd. S. 115. 1884.

3) Ueber eine neue linksdrehende Säure (Pseudooxybuttersäure). Zeitschrift für Biologie. XX. Bd. S. 165.

4) Es freut mich, aus der jüngst erschienenen Arbeit von R. Külz (dieses Archiv. XVIII. Bd. S. 291) zu ersehen, dass derselbe für meine Annahme, der Säure des diabetischen Harnes komme die Constitution der β-Oxybuttersäure zu, weitere sichere Beweise beigebracht hat.

Digitized by Google

mehr aus demselben bis zu dem nach mehreren Wochen erfolgten Tode der Patientin.

Im Harne von fiebernden Kranken habe ich wiederholt nach Oxybuttersäure gesucht, ohne dass es mir jemals gelungen wäre, dieselbe nachzuweisen. Doch hatten die betreffenden Patienten auch keinen nennenswerthen Acetongehalt im Harne gehabt. Die Möglichkeit, dass in geeigneten Fällen sich auch der directe Nachweis für das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harne oder im Blute beim Fieber wird führen lassen, liegt daher vor. Allerdings scheint das Aceton im Harne nicht immer gleichen Ursprungs zu sein. So habe ich in einem Falle von Magengährung reichliche Mengen einer Substanz im Harne nachweisen können, die alle Reactionen des Acetons gab, gleichwohl zeigte der betreffende Harn weder Rothfärbung mit Eisenchlorid, noch liess sich aus demselben Oxybuttersäure darstellen.

Uebrigens ist es auch sehr wohl denkbar, dass derartige Substanzen, wie Milchsäure und Oxybuttersäure, im Blute in grösserer Menge als in der Norm vorkommen können, ohne dass dieselben im Harne nachweisbar wären. Grosse Mengen von Säuren sind ja nicht erforderlich, um die hier gefundene Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blute zu erklären, um so weniger als es im fiebernden Organismus mannigfache Verhältnisse gibt, die, alle in demselben Sinne wirkend, geeignet sind, die Alkalescenz des Blutes herabzudrücken.

Ausser dem bisher Besprochenen ist in dieser Hinsicht noch Folgendes zu beachten. Wir wissen, dass das normale Blut im Stande ist, ohne Säurezusatz die gesammte Kohlensäure unter der Luftpumpe abzugeben. Nach einer heutzutage wohl ziemlich allgemein acceptirten Anschauung nimmt man zur Erklärung dieses Verhaltens an, dass im Blute, speciell in den Blutkörperchen, Substanzen vorhanden sind, die, als schwache Säuren wirkend, bei niedrigem Partiardruck die Kohlensäure aus ihren Verbindungen mit Alkali austreiben, bei höherem ihrerseits der Kohlensäure Platz machen [1]). Als die hier in Betracht kommenden Substanzen sind die Eiweisskörper, in erster Reihe das Hämoglobin zu nennen. Man könnte nun daran denken, dass im Fieber die säureähnlichen Eigenschaften dieser Substanzen zu gesteigerter Wirkung gelangen und auf diese Weise einen Theil der Kohlensäureträger anderweitig in Anspruch nehmen. Da ein Uebertritt von gelöstem Hämoglobin in das Blut-

1) Vgl. Zuntz, Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. IV, 2. S. 64.

Digitized by Google

serum während des Fiebers in der Regel nicht stattfindet, so kann auf diesem Wege die Kohlensäure austreibende Wirkung des Hämoglobins nicht zur Geltung gelangen. Doch wäre es möglich, dass umgekehrt ein vermehrter Uebertritt von Alkalien aus dem Serum in die Blutkörperchen, resp. in die Organzellen, mit anderen Worten eine Retention von Alkalien in den Blutkörperchen oder Organzellen beim Fieber stattfindet. Wir wissen, dass absterbende eiweisshaltige Gewebstheile saure Reaction annehmen und somit stärkere Säurewirkungen zu entfalten vermögen. Wir wissen ferner, dass die Gegenwart von Alkali eine der wesentlichsten Bedingungen für den Stoffumsatz im thierischen Organismus ist. Vielleicht hat man sich nun den Vorgang so zu denken, dass die der Zersetzung anheimfallenden Stoffe eine Verbindung mit dem Alkali eingehen, und dass sie erst in dieser Verbindung den fermentativen Einflüssen des Organismus zugängig werden. Demgemäss dürfte im Fieber, entsprechend dem gesteigerten Absterben von Organeiweiss und der Steigerung der fermentativen Processe, auch eine grössere Menge von Alkali an die Eiweisssubstanzen gebunden sein, und somit wäre eine weitere Möglichkeit gegeben für die Verminderung der für die Bindung der Kohlensäure im Blute disponiblen Alkalien.

Die Ansicht, dass im Fieber eine Retention von Alkalisalzen im Körper stattfinde, hat schon wiederholt Vertreter gefunden. Salkowski[1]), der zuerst die eigenthümlichen Ausscheidungsverhältnisse der Alkalisalze beim Fieber näher untersucht hat, wies darauf hin, dass für viele Fälle eine Retention von Natronsalzen, speciell Chlornatrium, während des Fiebers wahrscheinlich sei. Röhmann[2]) hat dann durch vergleichende Bestimmungen der Kochsalzeinnahme und -Ausgabe die Frage nach der Retention von Chlornatrium im Fieber definitiv zu entscheiden gesucht. Doch ist, worauf Naunyn[3]) schon aufmerksam gemacht hat, den Versuchen Röhmann's eine absolute Beweiskraft nicht unbedingt beizumessen.

Ueber die Vertheilung der freien Alkalien im gesunden und im fiebernden Organismus liegen bis jetzt keinerlei Angaben vor und ist es überhaupt fraglich, ob ein directer Beweis für eine etwaige Retention derselben im Blute oder den Organen beim Fieber möglich ist. Es würde dazu eine genaue Analyse sämmtlicher in Be-

1) Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze. Virchow's Archiv. LIII. Bd. S. 228. 1871.

2) Ueber die Ausscheidung der Chloride im Fieber. Zeitschrift für klin. Medicin. I. Bd. S. 513. 1880.

3) l. c. S. 89.

Digitized by Google

tracht kommenden Säuren und Basen, zum mindesten der anorganischen, erforderlich sein, und zwar hätte sich dieselbe nicht nur auf das Gesammtblut, sondern auch auf das Serum, die Blutkörperchen und die Organe gesondert zu erstrecken. Es ist von vorneherein anzunehmen, dass die Differenzen, welche hierbei gefunden werden könnten, durch die bei den zahlreichen Analysen unvermeidlichen Fehlerquellen vollständig verdeckt werden müssten [1]).

Die zuletzt ventilirte Frage muss daher als eine vollkommen offene betrachtet werden. Immerhin sind, wie sich aus den vorstehenden Betrachtungen ergeben hat, in den Veränderungen des Stoffwechsels im Fieber zahlreiche Bedingungen gegeben, welche ein Sinken der Blutalkalescenz und somit eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute bewirken können.

Geppert betonte noch ganz besonders, dass die Abnahme der Kohlensäure im Blute ungefähr proportional ist der Höhe des Fiebers, d. h. der febrilen Steigerung der Körpertemperatur. Die Versuche von Mathieu und Urbain [2]) hatten ergeben, dass die durch künstliche Erwärmung bewirkte Steigerung der Körpertemperatur gleichfalls mit einer Abnahme der Blutkohlensäure einhergeht. Es könnte daher leicht der Schluss berechtigt erscheinen, dass auch das Sinken des Kohlensäuregehaltes im Fieberblute als eine directe Folge der Ueberhitzung des Körpers zu betrachten sei. Geppert, der in einem Erwärmungsversuche ebenfalls eine mässige Abnahme der Kohlensäure im Blute gefunden hatte, bemerkt allerdings, dass dies noch nichts für die Gleichheit der im Fieber und bei der Erwärmung vor sich gehenden Processe bewiese und dass noch weitere Versuche zur Entscheidung dieser Frage nothwendig wären. Ich habe nun einige Versuche in dieser Richtung angestellt, welche im Folgenden mitgetheilt werden mögen:

Versuch VIII.

1. Einem gesunden Hunde von 7 kg Gewicht werden am 12. December bei einer Körpertemperatur von 38,8 ° C. aus einer Femuralarterie 41,3 Blut zur Gasanalyse entnommen.

1) Drosdoff (Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1877. Bd. I.) hat bei seinen vergleichenden Analysen des Pfortader- und Lebervenenblutes den Gehalt an Natriumcarbonat einmal aus der gefundenen Kohlensäure und dann aus dem Natriumreste zu berechnen versucht. In einzelnen Fällen stimmten beide Werthe annähernd überein, in anderen ergaben sich indessen sehr grosse Differenzen, da sich die Fehler in der Bestimmung der einzelnen Aschenbestandtheile bei diesem Verfahren alle zusammen in der Berechnung der Kohlensäure geltend machen.

2) Des gaz du sang. Archives de Physiologie normale et pathologique. Vol. IV. p. 447 ff. 1872.

Digitized by Google

Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 17,50 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 5,33 =

Demnach:

CO_2 = 29,5 Proc.

2. Am 21. December Abends wird der Hund in den Wärmekasten [1]) gesetzt, der im Laufe der Nacht allmählich bis auf 38° C. geheizt wird. Am 22. Decbr. Vorm. 7 Uhr Temperatur im Kasten 38, Körpertemp. 38,8°
= 22. = Nachm. 2 = = = = 39, = 39,4°

Dabei ist der Hund ganz munter und athmet ausserordentlich frequent (ca. 150 mal in der Minute). Es werden nun 42,5 ccm Blut aus der Femoralis zur Analyse entnommen.

Dieselben ergeben:

Gesammtgase . . . . . 14,07 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 4,00 =

Demnach:

CO_2 = 23,7 Proc.

3. Der Hund bleibt gesund und zeigt am 28. December Abends eine Körpertemperatur von 39,4°. Er wird nun abermals in den Wärmekasten gesetzt, in welchem die Temperatur wieder ganz allmählich im Laufe der Nacht erhöht wird.

Am 29. Decbr. Vorm. 7 Uhr Temperatur im Kasten 38, Körpertemp. 38,8°
= 29. = = 11 = = = = 42, = 38,8°
= 29. = Nachm. 2 = = = = 45, = 39,3°
= 29. = = 5 = = = = 46, = 39,2°

Das Thier athmet noch frequenter als das erste Mal, legt sich auf den Rücken und spreizt die Extremitäten auseinander, um sich besser abzukühlen, ist im Uebrigen ziemlich munter. Es werden nun 34,5 ccm Blut zur Bestimmung der Kohlensäure entnommen.

Die Analyse ergibt:

Gesammtgase . . . . . 11,68 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,41 =

Demnach:

CO_2 = 23,9 Proc.

4. Am 21. Januar Vormittags 7 Uhr zeigt der Hund eine Körpertemperatur von 38,9° und wird wieder in den Kasten gesetzt, der diesmal von vorneherein auf 41° C. geheizt ist. Um 12 Uhr beträgt die Temperatur im Kasten 44°, die Körpertemperatur des Hundes 42,2°. Das Thier erscheint dabei sehr erschöpft, kann kaum noch aufrecht stehen und athmet zwar frequent, aber sehr oberflächlich. Es werden nun 42,0 ccm Blut aus der A. brachialis zur Analyse verwendet.

Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 10,942 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,679 =

Demnach:

CO_2 = 17,3 Proc.

---

1) Ueber die Einrichtung des Wärmekasten s. Naunyn, l. c. S. 51—52.

Digitized by Google

Unmittelbar nach der Entnahme des für die Gasanalyse bestimmten Blutquantums werden ca. 250 ccm Blut direct aus der Arterie in siedende Glaubersalzlösung aufgefangen und wie oben auf Milchsäure verarbeitet. Es werden ca. 45 mg des Zinksalzes erhalten. 0,0284 der über Schwefelsäure getrockneten Krystalle verlieren beim Erhitzen auf 105 ° C. 0,0036 = 12,7 Proc. H_2O und hinterlassen nach dem Verbrennen im Platintiegel 0,0082 = 33,1 Proc. ZnO.

Eine kleine Blutprobe wird ausserdem zur Gerinnung stehen gelassen. Dieselbe erfolgt langsam und das ausgeschiedene Serum erscheint anfangs etwas röthlich. Nach längerem Centrifugiren setzen sich aus demselben aber noch Blutkörperchen ab und es erscheint nunmehr das Serum ganz hellgelb.

Versuch IX.

1. Gesunder Hund von 7 1/2 kg Gewicht. Am 12. Januar Vormittags ist die Körpertemperatur 39,6 °. Beim Freipräpariren der A. femoralis sträubt sich das Thier ausserordentlich heftig, nachher beruhigt es sich indessen und liegt längere Zeit vor der Blutentziehung ganz still. Es werden 42,2 ccm Blut entgast. Temperatur nach dem Aderlasse 39,5 °.

Die Analyse ergibt:

Gesammtgase	23,08 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	9,06 =

Demnach:

CO_2 = 33,2 Proc.

2. Am 15. Januar hat der Hund Vormittags 11 Uhr eine Körpertemperatur von 38,9 °. Er wird nun in den vorher auf 40 ° C. geheizten Wärmekasten gesetzt.

Um 1 Uhr ist die Temperatur im Kasten 41, Körpertemperatur 39,5 °
= 3 = = = = = = 42, = 40,3 °
= 4 = = = = = = 43, = 42,3 °

Der Hund ist ziemlich munter, athmet sehr frequent (über 100 mal in der Minute) und sträubt sich ziemlich kräftig bei der Operation. Nachdem der Hund sich beruhigt — inzwischen sinkt die Temperatur bis auf 41,4 ° — werden 42,0 ccm Blut aus der linken A. femoralis zur Analyse entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammtgase	14,257 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	5,260 =

Demnach:

CO_2 = 21,4 Proc.

3. Der Hund hat am Abend wieder normale Temperatur. Die Heilung der Wunde macht in den nächsten Tagen gute Fortschritte. Am 21. Januar sollte ein neuer Aderlass gemacht werden. Beim Fesseln des Thieres tritt jedoch eine sehr abundante Blutung aus der Femoralarterie ein. Es gelingt die Arterie zu unterbinden, aber erst nachdem das Thier sehr viel Blut verloren hat. — Nach mehreren Tagen erholt es sich indessen und als es am 2. Februar das frühere Körpergewicht wieder erlangt hat, wird bei einer Körpertemperatur von 39,0 ° eine abermalige Blutgas-

Digitized by Google

analyse ausgeführt. In 35,8 ccm Blut aus der rechten A. brachialis werden gefunden:

Gesammtgase . . . . . 15,915 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,915 =

Demnach:

$$CO_2 = 33{,}5 \text{ Proc.}$$

4. Am 8. Februar wird der Hund um 11 Uhr Vormittags in den Wärmekasten gesetzt, der vorher auf 41 ° geheizt war. Körpertemperatur vorher 38,7 °.

Um 2 Uhr Temperatur im Kasten 44, Körpertemperatur 40,1 °
= 4 = = = = 46, = 41,5 °
= 6 = = = = 46, = 41,4 °
= 7 = = = = 46, = 43,6 °

Das Thier wird sehr matt und athmet nur mässig frequent. Es wird nunmehr gefesselt und die linke A. brachialis frei präparirt. Dabei sinkt die Temperatur bis auf 42,3 °. Das Thier wird nun abermals in den auf 46 ° C. temperirten Kasten gesetzt, worauf die Körpertemperatur nach einer Stunde wieder auf 43,2 ° C. steigt. Es macht sich beginnende Wärmestarre an den Nackenmuskeln bemerkbar. Jetzt werden 28,7 ccm Blut aus der schon vorher frei präparirten Arterie zur Gasanalyse entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 6,248 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 2,977 =

Demnach:

$$CO_2 = 11{,}4 \text{ Proc.}$$

Der Hund erholt sich nicht mehr, sondern stirbt im Laufe der folgenden Nacht.

Versuch X.

Kräftiger Hund von 10 kg Gewicht. Am 27. Juni Morgens Temperatur 39,0 °. Um 10 Uhr Vormittags wird das Thier in den auf 35 ° C. vorgeheizten Wärmekasten gesetzt.

Um 12 Uhr Temperatur im Kasten 35, Körpertemperatur 39,0 °
= 2 = = = = 37, = 39,7 °
= 4 = = = = 42, = 39,8 °
= 6 = = = = 44, = 40,1 °
= 8 = = = = 46, = 41,2 °

Der Hund wird nun rasch gefesselt, die linke A. femoralis frei präparirt und 39,5 ccm Blut zur Analyse entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammtgase . . . . . 10,292 ccm
Nach Absorption der CO_2 . . 3,422 =

Demnach:

$$CO_2 = 17{,}4 \text{ Proc.}$$

Unmittelbar nach dieser Blutentziehung werden ca. 300 ccm Blut direct aus der Arterie in siedendes Wasser aufgefangen und auf Milchsäure verarbeitet. Es werden nach dem oben beschriebenen Verfahren ca. 70 mg fleischmilchsaures Zink gewonnen.

Digitized by Google

Betrachten wir die Resultate dieser Versuche, so finden wir, in Uebereinstimmung mit den Angaben von Mathieu und Urbain, dass der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes durch die künstliche Ueberhitzung regelmässig herabgesetzt wurde. Gehen wir nun auf die Ursachen dieser Erscheinung näher ein, so ist zunächst Versuch VIII, 2 und 3 besonders zu berücksichtigen. Hier vermochte das Thier, wie es scheint, weil die Steigerung der Umgebungstemperatur sehr allmählich erfolgte, seine Körpertemperatur noch genügend zu reguliren, so dass dieselbe ziemlich in normalen Grenzen blieb; gleichwohl kam eine merkliche Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Blute zu Stande. Man dürfte wohl nicht fehlgehen, wenn man dieses hier lediglich als einen Effect der gesteigerten Athmungsfrequenz ansieht. Die Beschleunigung der Athmung hat offenbar bei der künstlichen Ueberhitzung eine ganz andere Bedeutung als beim Fieber. Die kaum zählbaren ausgiebigen Athemzüge, wie sie bei überhitzten Hunden beobachtet werden können, müssen zweifellos eine viel energischere Ventilation der Lunge bewirken, als die in der Regel nur mässig beschleunigte, häufig auch oberflächlichere Respiration fiebernder Thiere. Dass aber durch ausgiebigere Ventilation ein sehr erhebliches Sinken der Kohlensäure im Blute bewirkt werden kann, darf nach den Untersuchungen von Ewald [1]) über das Verhalten der Blutgase bei der Apnoe mit Bestimmtheit angenommen werden.

Wenn somit der gesteigerten Respirationsfrequenz bei der künstlichen Ueberhitzung ein grösserer Einfluss auf den Kohlensäuregehalt des Blutes zugestanden werden muss, als beim Fieber, so lässt sich andererseits aus den hier mitgetheilten Versuchen auch der Nachweis führen, dass die beschleunigte Respiration nicht die einzige Ursache für die Verminderung der Kohlensäure im Blute bei diesen Versuchen sein konnte. Die niedrigsten Werthe für die Kohlensäure wurden in denjenigen Versuchen erhalten, in welchen die Körpertemperatur infolge der künstlichen Erwärmung am stärksten gesteigert war. In diesen Fällen waren aber die Verhältnisse für eine ausgiebigere Ventilation der Lungen durchaus nicht besonders günstige. Im Gegentheil war die Athmung viel weniger frequent als in den zuerst besprochenen Versuchen und infolge der Erschöpfung der Thiere auch viel oberflächlicher. Wir müssen daher zur Erklärung dieser viel erheblicheren Verminderung der Kohlensäure im Blute auf andere Ursachen zurückgreifen und auch hier kommen

1) Ueber die Apnoe. Inaug.-Diss. Bonn 1873.

Digitized by Google

wieder die Veränderungen des Stoffwechsels in erster Reihe in Betracht.

Dass die künstliche Erwärmung einen ähnlichen Einfluss auf den Stoffwechsel ausüben kann, wie das Fieber, darf als erwiesen gelten. Naunyn[1]) hat zuerst in einem Experimente am Hunde gezeigt, dass durch Ueberhitzung eine erhebliche Steigerung der Harnstoffausscheidung bewirkt werden kann. Schleich[2]) hat später diese Angabe durch Beobachtung am Menschen bestätigt. Aus den Versuchen von Pflüger[3]) geht ferner hervor, dass auch eine Steigerung der Oxydationsprocesse bei der künstlichen Erwärmung zu Stande kommt. Es zeigt sich hier, dass, ebenso wie beim Fieber, auch bei der Ueberhitzung die Steigerung der oxydativen Vorgänge nicht in dem Maasse statthat, wie die vermehrte Spaltung der stickstoffhaltigen Gewebsbestandtheile. Somit ist auch bei der künstlichen Erwärmung die Möglichkeit für eine vermehrte Säureproduction und Verminderung der als Kohlensäureträger dienenden Alkalien gegeben. Dementsprechend dürfte auch das Vorkommen von Milchsäure im Blute, welches in Versuch VIII und X constatirt werden konnte, auf analoge Verhältnisse zu beziehen sein, wie das Vorkommen derselben im Fieberblute.

Für die excessive Verminderung der Blutkohlensäure, wie sie in Versuch IX, 4 gefunden wurde, mag noch ein weiteres Moment in Betracht kommen, nämlich der Einfluss der Wärme als Reiz für die Muskeln, d. h. mit anderen Worten, die beginnende Wärmestarre der Muskeln. Seit der bekannten Beobachtung von Du Bois-Reymond, dass der gereizte oder todtenstarre Muskel saure Reaction annimmt, darf es als sichergestellt angesehen werden, dass durch die Thätigkeit der Muskeln eine Zunahme der Säuren in denselben bewirkt wird. Ueber die Beschaffenheit dieser sauren Producte der Muskelthätigkeit sind in neuerer Zeit Zweifel angeregt worden. Während früher die Ansicht allgemein acceptirt war, die neugebildete Säure sei Milchsäure, haben Warren[4]) und Astaschewski[5])

1) Berliner klinische Wochenschrift 1869. Nr. 4. — Beiträge zur Fieberlehre. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1870. S. 163.

2) Ueber das Verhalten der Harnstoffproduction bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur. Dieses Archiv. IV. Bd. S. 82. 1875.

3) Ueber Wärme und Oxydation der lebendigen Materie. Pflüger's Archiv. XVIII. Bd. S. 356. 1878.

4) Ueber den Einfluss des Tetanus der Muskeln auf die in ihnen enthaltenen Säuren. Pflüger's Archiv. XXIV. Bd. S. 391. 1881.

5) Ueber die Säurebildung und den Milchsäuregehalt der Muskeln. Zeitschrift für physiol. Chemie. IV. Bd. S. 397. 1880.

Digitized by Google

nachgewiesen, dass der tetanisirte Muskel an milchsauren Salzen ärmer ist als der ruhende. Weyl und Zeitler[1]) haben dann gezeigt, dass bei der Thätigkeit des Muskels eine Zunahme der Phosphorsäure sich nachweisen lasse, und dass die saure Reaction des tetanisirten Muskels somit durch sauer reagirende Phosphate bedingt ist. Dem gegenüber machen es die Versuche von Spiro[2]) wahrscheinlich, dass dennoch bei forcirter Muskelthätigkeit eine Mehrproduction von Milchsäure im Organismus stattfindet. Wenigstens gelang es Spiro aus dem Blute tetanisirter Thiere ziemlich erhebliche Mengen von Milchsäure zu isoliren. — Wie dem auch sei, jedenfalls findet eine vermehrte Säureproduction bei der Muskelthätigkeit statt und kann dieselbe daher auch für den Grad der Blutalkalescenz von Bedeutung sein.

Geppert fand in einem Falle, in welchem das Versuchsthier sich besonders heftig bei der Blutentziehung gesträubt hatte, einen viel geringeren Kohlensäuregehalt im Blute, als er erwartet hatte, und suchte dieses durch den Uebertritt von sauren Producten der Muskelthätigkeit in das Blut zu erklären. Nach einer Notiz bei H. Meyer (l. c. S. 317) scheint Burckhardt beim Tetanus und bei Strychninvergiftung Verminderung der Kohlensäure im Blute gefunden zu haben. Da diese Versuche, soweit mir bekannt, nicht publicirt sind, so mag es mir gestattet sein, hier einen Versuch anzuführen, den ich einmal gelegentlich angestellt habe:

Versuch XI.

Ein Kaninchen von 1650 g Gewicht wird bis zum Eintritt von Reflexkrämpfen durch subcutane Strychnininjection vergiftet. Darauf wird das Thier gefesselt und die Carotis zur Blutentziehung frei präparirt. Unmittelbar nach einem ziemlich heftigen Krampfanfall, während dessen die Respiration vorübergehend ganz ausgesetzt hatte, werden 13 ccm Blut zur Gasanalyse entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammtgase	2,277 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	1,021 =

Demnach:

$$CO_2 = 9{,}7 \text{ Proc.}$$

Dieser so ausserordentlich geringe Gehalt des Blutes an Kohlensäure unter Verhältnissen, bei denen man viel eher eine Anhäufung

1) Ueber die saure Reaction des thätigen Muskels und über die Rolle der Phosphorsäure beim Muskeltetanus. Zeitschrift für physiolog. Chemie. VI. Bd. S. 557. 1882.

2) Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschrift f. physiol. Chemie. I. Bd. S. 111. 1877.

Digitized by Google

von Kohlensäure im Blute hätte erwarten sollen, kann wohl kaum anders erklärt werden, als durch ein sehr erhebliches Sinken der Blutalkalescenz, welches eine Folge der heftigen Muskelaction war.

Die wesentlichsten Ursachen für die Abnahme der Kohlensäure im Blute sind demnach bei der künstlichen Ueberhitzung in ähnlichen Verhältnissen zu suchen, wie beim Fieber, d. h. in letzter Linie in einer Verminderung der Alkalescenz der Gewebe und des Blutes. Daraus folgt indessen noch nicht, dass es beim Fieber ebenfalls die Ueberhitzung ist, welche jene Veränderungen im Kohlensäuregehalte bewirkt. Naunyn macht mit Recht darauf aufmerksam, dass die Verhältnisse beim Fieber und bei der experimentellen Ueberhitzung sehr wesentlich verschieden liegen: „Im Experimente wird die Ueberhitzung erzwungen, trotzdem die Mechanismen der Wärmeregulirung mit allen Kräften dagegen arbeiten, beim Fieber kommt die Ueberhitzung zu Stande, weil die Mechanismen der Wärmeregulirung ihre Schuldigkeit nicht thun" (l. c. S. 55). Wie wir gesehen haben, ist das Sinken des Kohlensäuregehaltes im Blute fiebernder Thiere eine Folge der eigenthümlichen Störungen des Stoffwechsels im Fieber. Es müssen sich daher auch auf den Kohlensäuregehalt im Blute dieselben Einflüsse geltend machen, die für diese Stoffwechselstörungen überhaupt von Bedeutung sind. Naunyn hat nun in der oben erwähnten Arbeit in eingehender Weise dargethan, dass „die Steigerung des Körperconsums, welche die Folge der febrilen Ueberhitzung ist, in der Gesammtsteigerung des Körperconsums beim Fieber nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen kann", vor Allem schon deswegen, weil, wie aus den Untersuchungen von Sidney-Ringer, Naunyn, Schimanski, Lilienfeld hervorgeht, die Steigerung des Stoffwechsels durchaus nicht mit dem Grade der Temperaturerhöhung parallel geht. Insofern die Höhe der Temperatur in der Regel ein Maassstab ist für die Intensität, mit der das krankmachende Agens eingewirkt hat, werden auch sämmtliche durch die Krankheit im Organismus bewirkten Functionsstörungen in den meisten Fällen in einem gewissen Verhältnisse zu der Temperatursteigerung stehen, es braucht dieses indessen nicht immer der Fall zu sein. Dementsprechend finden wir auch in unseren Versuchen, dass die Abnahme der Kohlensäure im Blute nicht immer proportional ist dem Grade der Temperatursteigerung. So sehen wir in Versuch II bei einer Temperaturdifferenz von 1,3 ° C. eine Abnahme der Kohlensäure um 5,3 Volumprocente, in Versuch IV bei einer Temperaturdifferenz von nur 0,8 ° eine Abnahme der Kohlensäure um 18,5 Volumprocente. In Versuch III finden wir bei der

Digitized by Google

subnormalen Temperatur sogar einen geringeren Werth für die Kohlensäure als bei der fieberhaft gesteigerten. Aehnliches ergibt sich auch aus den Versuchen an Kaninchen. Gegen alle diese Versuche könnte man nun einwenden, dass hier die Nachwirkung des vorausgegangenen hohen Fiebers sich geltend gemacht hat. Daher mag hier noch folgender Versuch mitgetheilt werden, bei welchem die septische Infection, die schliesslich zum Tode des Thieres geführt hat, überhaupt keine nennenswerthe Steigerung der Körpertemperatur erzeugt hatte und doch der Kohlensäuregehalt im Blute merklich gesunken war:

Versuch XII.

1. Dem Hunde, welcher bereits zu Versuch I gedient hatte, werden am 24. August 41,1 ccm Blut aus einer Femoralis zur Analyse entnommen. Körpertemperatur unmittelbar vor der Blutentziehung 39,4 °, Respirationsfrequenz 22, Pulsfrequenz 120 in der Minute.

Die Analyse ergibt:

Gesammtgase	20,25 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	7,13 =

Demnach:

$$CO_2 = 31{,}9 \text{ Proc.}$$

2. Am 28. September Morgens ist die Körpertemperatur 39,4 °. Nun werden dem Thiere 15 ccm Blut von einem an Sepsis gestorbenen Hunde subcutan injicirt. Mittags 12 Uhr ist die Temperatur 39,6 °, Abends 7 Uhr 39,9 °. Am 29. September Morgens 7 Uhr 38,7 °. Das Thier macht einen recht kranken Eindruck und verweigert jede Nahrungseinnahme. Um 10 Uhr werden 41,5 ccm Blut zur Gasanalyse entnommen. Körpertemperatur 38,5 °, Pulsfrequenz 140, Respirationsfrequenz 26 in der Minute.

Bei der Entgasung gefunden:

Gesammtgase	16,701 ccm
Nach Absorption der CO_2 . .	5,997 =

Demnach:

$$CO_2 = 25{,}8 \text{ Proc.}$$

Am Abend beträgt die Körpertemperatur 38,3 °, am folgenden Morgen 36,4 °. Im Laufe des folgenden Tages stirbt das Thier.

Im Zusammenhange mit den obigen Erwägungen gestattet das Ergebniss dieses Versuches die Schlussfolgerung, dass das Sinken des Kohlensäuregehaltes resp. die Verminderung der Alkalescenz im Blute beim septischen Fieber nicht als eine Folge der febrilen Ueberhitzung betrachtet werden kann.

H. Meyer wies darauf hin, dass die Alkalescenzabnahme des Blutes im Fieber auch ein unmittelbar praktisches Interesse haben könnte. Er bemerkt: „Vielleicht wird man hierin einen Grund für gelegentlich bei hohem Fieber eintretendes Coma und Herzlähmung

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF
Digitized by Google

sehen und dementsprechend im Gegensatz zu der üblichen Anwendung verdünnter Mineralsäuren es mit der Darreichung von alkalischen Getränken versuchen". Wenn nun auch, wie wir gesehen haben, eine Alkalescenzverminderung im Blute beim Fieber unzweifelhaft vorhanden ist, so dürfte doch die Annahme, dass diese Herabsetzung der Alkalescenz direct erhebliche Gefahren mit sich bringt, nicht sehr wahrscheinlich sein. Wie bereits oben erwähnt, besitzt der menschliche Organismus, in gleicher Weise wie der eines Carnivoren, die Fähigkeit, durch vermehrte Ausscheidung von Ammoniak sich vor den Wirkungen einer gesteigerten Säureproduction bis zu einem gewissen Grade zu schützen. Die Erfahrungen über den Diabetes mellitus haben gelehrt, dass, dank dieser Fähigkeit, selbst das Auftreten sehr grosser Mengen abnormer Säuren längere Zeit hindurch ohne Schaden ertragen werden kann und erst unter ganz besonderen, zum Theil noch unbekannten Verhältnissen nachtheilige Wirkungen auszuüben vermag (Stadelmann). Beim Fieber können aber schon im Beginne der Krankheit die stärksten nervösen Symptome sich geltend machen, zu einer Zeit, in der unmöglich schon eine erhebliche Alkaliverarmung im Organismus zu Stande gekommen sein kann. Ferner ist es auch durchaus nicht nöthig, zur Erklärung des bei schweren fieberhaften Krankheiten eintretenden Coma auf die Säurewirkung zu recurriren. Die vermehrte Säureproduction ist ja ihrerseits erst eine Folge der durch die febrile Infection gesetzten Ernährungsstörungen im Organismus. Unter diesen Ernährungsstörungen leiden mehr oder weniger sämmtliche Organe, und nicht zum kleinsten Theile leidet darunter auch das Centralnervensystem. Dieser Umstand allein dürfte aber schon genügend sein, um die schweren Functionsstörungen desselben beim Fieber zu erklären.

Königsberg i. Pr., Januar 1885.

Digitized by Google

XII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber experimentell am Menschen zu erzeugende Albuminurie.

Von

Dr. Julius Schreiber,

Professor e. o. an der Universität Königsberg i. Pr.

Die Lehre von der Albuminurie ist insbesondere durch die Entdeckung der Eiweissausscheidung anscheinend normaler Menschen, der sogenannten physiologischen Albuminurie (Frerichs, J. Vogel, Ultzmann, Leube, Fürbringer, Fischl, Leroux u. A.) in ein neues Stadium gerückt worden, welches einen tieferen Einblick in die Genese derselben verspricht.

Indessen fehlt es noch an einer befriedigenden Erklärung dieses Vorkommnisses, wie wir überhaupt von einer völlig zweifellosen Erkenntniss der wahren Quellen der Albuminurie noch weit entfernt sind.

Die Bedingungen, welche experimentell an Thieren wiederholt geschaffen worden sind [1]), um Eiweissharnen zu bewirken, an sich schon nicht eindeutige, weichen wesentlich ab von den Bedingungen, unter welchen beim Menschen die Albuminurie, offenbar in der Mehrzahl der Fälle, zur Beobachtung gelangt.

Es ist daher von Interesse, ein Verfahren kennen zu lernen, welches gestattet, beim Menschen jederzeit in der leichtesten und zugleich in der unschädlichsten Weise Albuminurie zu erzeugen, und welches in geeignetem Vergleich mit analogen Experimenten an Thieren vielleicht dazu angethan sein wird, über manche, noch offene,

1) Vergl. Bartel's Handbuch der Krankheiten des Harnapparats. Leipzig 1877, desgl. E. Wagner, 1882, Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin 1877. Senator, Die Albuminurie etc. Berlin 1882. R. Lépine, (deutsch von Dr. Havelburg) Fortschritt der Nierenpathologie. Berlin 1884.

Digitized by Google

Frage aus dem vorliegenden Thema für die menschliche Pathologie befriedigende Aufschlüsse zu geben.

Im XXXIII. Bande des deutschen Archivs für klinische Medicin beschrieb ich ein Verfahren, die respiratorischen Excursionen einer Thoraxhälfte gesondert zu verändern, um den Einfluss auf die vicariirende Thätigkeit der anderen Lunge, resp. um die Druckverhältnisse im Thorax zu studiren.[1]) Dasselbe besteht, wie ich an der citirten Stelle in Kürze angegeben, darin, dass mit Hülfe einer Schraubenvorrichtung 2 Pelotten, die ungefähr der vorderen und hinteren Thoraxoberfläche angepasst sind, an diese je nach Bedürfniss loser oder fester befestigt werden.

Weitere Untersuchungen mit diesem „Compressorium", wie ich den Apparat in Kürze für die Folge nennen will, führten mich auf die Untersuchung des Urins, zunächst bei Leuten mit bestimmten Lungenkrankheiten und hiermit weiterhin auf den Fund experimenteller Albuminurie beim Menschen. Bis jetzt wurden von mir 26 Personen ohne besondere Auswahl untersucht und bei 20[2]) mit positivem Erfolge das Experiment ausgeführt. In 16 dieser Fälle habe ich die Eiweissausscheidung durch Wägung des Trockeneiweisses quantitativ bestimmt, wie die nachstehenden Tabellen (s. S. 240 ff.), welche ich zur Vermeidung späterer Wiederholungen voranschicke, ergeben; in diesen folgen sich die Versuche so, wie sie sich mir der Zeit nach dargeboten haben. Die in der 5. Columne der Tabellen (s. S. 240 ff.) der Compressionsdauer stets vorangestellte Zahl 1 oder 2 bedeutet einseitige (1) oder doppelseitige (2) Compression des Thorax[3]).

Ausführung des Versuchs. Zur Ausführung des hier in Rede stehenden Versuches wird der Thorax der Versuchsperson einseitig oder doppelseitig comprimirt; zwischen einseitiger und doppelseitiger Compression des Thorax ist genau zu unterscheiden, weil sowohl das Resultat des Versuches, als zum Theil auch das Verständniss der im Versuche ablaufenden Vorgänge hiervon abhängig ist.

Die Compression des Thorax geschieht am besten allmählich, so dass die Maximalcompression desselben im Verlaufe von mehreren Minuten bis zu einer Viertelstunde bewirkt wird. Bei Versuchspersonen,

---

1) J. Schreiber: Ueber Pleural- und Peritonaldruck unter pathologischen Verhältnissen. Deutsches Archiv für klinische Medicin. 1883.

2) Ein Fall, Stud. med. E., gab ein zweifelhaftes Resultat.

3) d. h. Compression des Thorax mit einem oder zwei Compressorien.

Digitized by Google

welche öfter dem Experimente gedient haben, kann die Maximalcompression indess auch sofort hergestellt werden.

Die Versuchspersonen bleiben während der Dauer des Versuches in aufrechter Stellung ruhig sitzen, oder sie können sich frei bewegen; einen wesentlichen Unterschied für das Resultat habe ich durch Einhaltung von Ruhe oder Bewegung nicht hervortreten sehen.

Der Grad der Compression, der als maximaler zu bezeichnen wäre, ist für jedes einzelne Individuum verschieden; jedenfalls darf über einen gewissen Druckgrad nicht hinausgegangen werden, soll der Erfolg des Experimentes nicht aus mehrfachen Gründen in Frage gestellt werden. Am besten richtet man sich nach den Empfindungen des Untersuchten; es lassen sich bestimmte Vorschriften in dieser Beziehung nicht geben. Nur soviel kann ich für diejenigen, welche dem vorliegenden Gegenstande experimentell näher zu treten beabsichtigen, sagen, dass am besten jüngere Individuen von 10 bis 20 Jahren zu wählen sind und dass, wenn das Resultat der Compression ganz negativ ausgefallen, die Compression nicht richtig ausgeführt worden ist; denn bei solchen Individuen ist der Erfolg der vorsichtigen, gleichmässigen, nicht zu starken und dadurch jede Athmung verhindernden Compression ein constant positiver.

Bei gleichmässiger, zunächst allmählich ansteigender — einseitiger oder doppelseitiger — Compression des Thorax bis (am besten durch Uebung festzustellenden, jedenfalls) zu mittelstarken Graden haben die Untersuchten naturgemäss das Gefühl von Schwere auf der Brust; aber, es sei dies hervorgehoben, sie sind und werden dadurch nicht wesentlich dyspnoetisch, wenn sie es nicht etwa schon vorher gewesen. Die Untersuchten athmen kaum frequenter [1]), jedenfalls nicht wesentlich mühevoller als zuvor, sie werden nicht cyanotisch und der Puls, der im Verlaufe des Versuches um einige Schläge, 4—6 in der Minute, sich vermehren kann, zeigt für die Palpation keine gröberen Veränderungen [2]); das Gesicht erscheint weder anämischer, noch hyperämischer gefärbt als zuvor.

Ich habe (vgl. die Tabellen) die Compression von 1 Minute und 10 Secunden bis zu 2 Stunden wirken lassen; die letzteren Zeiten ertrugen die Untersuchten zuweilen freilich nur mühsam. Für die Folge kann übrigens von so langen Compressionen ohne Weiteres abgesehen werden; dieselben sind nur, wie noch näher zu besprechen sein wird,

---

1) Genauere stethographische, sphygmographische und sphygmomanometrische Untersuchungen habe ich bis jetzt noch nicht vornehmen können.

2) Bei längerer Dauer des Versuches schien der Puls etwas kleiner zu werden.

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin nach der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	10. Novbr.	H. Gallwitz, 28 Jahre, Geringe (tubercul.) Infiltration der Lungen. Kleiner, anämischer, schwächlich gebauter und dürftig ernährter Mann.	1020 spec. Gew. Kein Eiweiss	1. 3/4 Stunde	130	1004	Kein Eiweiss		
2.	24. Novbr.		110. 1010 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1 Stunde	260	1008	0,08112	0,312	
				2 St. nach beendigter Compr.	50	1018	0,014	0,28	
				7 St. nach beendigter Compr.	130	1024	Kein Eiweiss		
1.	3. Novbr.	Barinowski, ca. 34 Jahre, seit ca. 2 Monaten krank: Infiltrat. apic. pulm. dextr.	180. 1016 sp. G. Kein Eiweiss	1. 3/4 Stunden Fortsetzung der Compr. + 1 St.	85	1007	Geringe Trübung. Kein Eiweiss		
2.	2. Decbr.		60. 1024 sp. G. Proben: a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs. + Ferrocyank. — keine Trübung	1. Linke Seite 3/4 Stunden	17		0,0342 Proben: a) b) c)	2,02	
				1/2 St. nach beendigter Compr.	34	1020	Trübung ohne flockige Ausscheidung Proben: a) b) c)		
				8 St. nach beendigter Compr.	40				

Digitized by Google

1.	17. [illegible]br.	Bottcher, Stud. med., 19 Jahre.	300. 1013 sp. G. mit Metaphosphors. Opalescenz = normal	1. ca. ½ Stunde	300	1013	Trübung stärker als zuvor		
2.	20. Novbr.		Kein Eiweiss, nicht die geringste Trübung mit Metaphosphors.	2. ca. ½ Stunde	10		0,089	8,9	
				4 St. nach beendigter Compr.	120		0,0385	0,321	
				8 St. nach beendigter Compr.	80		Kein Eiweiss		
3.	3. Decbr.		ca. 300. 1019 sp. Gew. Kein Eiweiss	2. 15 Minuten 2½ St. nach beendigter Compr.	25 Geringe Trübung	1013	0,0225	1,0	Mikroskopische Untersuchung negativ. Der durch Kochen u. Essigs. enteiweisste Urin gibt auf Zusatz a) von Metaphosphors. Trübung, b) concentr. Essigs. + Phosphorwolframsäure deutliche Trübung. Zusatz von Natr. sulf. zu dem mit Essigs. schwach angesäuerten, nicht gekochten Urin gibt eine allmähliche, stark flockige Ausscheidung.
4.	5. Decbr.		200. 1016 sp. G. Kein Eiweiss. (1. Kochen + Essigs. 2. Metaphosphors. 3. Essigs. + Ferrocyankalium.)	2. 2 Minuten	Nach ca. 10 Min. 26	1012	Deutliche Eiweissreaction. Flockige Ausscheidung		

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin nach der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	12. Novbr.	Potschat. Pleuritis exsudativa dextra (geringes Exsudat).	72. 1017 sp. G. Kein Eiweiss	1. 2 Stunden	56	1026	0,035	0,625	
	13. Novbr.		Nachturin: 160. 1020 spec. Gew. Morgens früh entleert: 44. 1023 sp. G. Beide kein Eiweiss						
1.	20. Novbr.	Otto Hahn, ca. 52 Jahre, wegen Ulcus cruris in Behandlung; sonst gesund.	65. 1023 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1¼ Stunden	50	1022	Deutliche Eiweissreaction.		Ausscheidung in nicht wägbarer Menge.
1.	14. Novbr.	Schiede, 21 Jahre, Telegraphenbeamter. Infiltration der r. Lunge mit umfangreicher Schwartenbildung nach früherer Pleuritis exsudativa.	180. 1011 sp. G. Kein Eiweiss	1. 1¾ Stunden Die gesunde Seite	39	1020	0,448	10, 12	
				1 St. nach beendigter Compr.			Noch stark eiweisshaltig		
				3½ St. nach beendigter Compr.	110	1018	0,0374	0,34	
				Weitere 10 St. nach beendigter Compression	220	1017	Keine Eiweiss-		

Digitized by Google

2.	15. Novbr.		220. 1105 sp. G. Kein Eiweiss	1. ¾ Stunden Die kranke Seite	108	1008	Deutliche Trübung, aber keine Ausscheidung in wägbarer Menge	
3.	27. Novbr.		140. 1012 sp. G. Kein Eiweiss	1. ¾ Stunden Die gesunde Seite	110	1010	0,11	1,1
				3 St. nach beendigter Compr.	195	1011	0,039	0,2
				11 St. nach beendigter Compr.	100	1016	Geringe Trübung	
	28. Novbr.		200. 1007 sp. G. Kein Eiweiss	21 St. nach beendigter Compr.	200	1007	Keine Trübung	
4.	14. Decbr.			Tags zuvor 4 mal die gesunde Seite compr. à c. 15—20 M.	1900	1010	2,28	1,2
1.	19. Novbr.	Lewi Sandowski, 18 Jahre. Linksseitiger (Sero-) Pneumothorax; seit 4 Monaten krank, Beginn mit Hämoptoë. Linke Seite beginnt bereits zu athmen.	1600 in 19 Stunden. 1011 sp. G. Kein Eiweiss	1. Der gesunden Seite ¼ Stunde	40	1012	0,0133	0,33
				2 St. nach beendigter Compr.	42	1022	Deutliche Eiweissreaction	
				19 St. nach beendigter Compr.	1500	1015	Kein Eiweiss	
2.	20. Novbr.		1500. 1015 sp. G.	1. ca. 25 Minuten der ges. Seite	20		0,026	1,3

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin vor der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	17. Novbr.	E. Kolkau, 23 Jahre. Infiltrat. dextr. post. inf. (oft recidivirender Bronchialkatarrh; seit ca. 6 Wochen Wohlbefinden. Bronchiektasie?).	50. 1010 sp. G. Kein Eiweiss	1. 2 Stunden	80	1017	0,029225	0,365	Urin 3 Stunden nach beendigter Compression, 1020 spec. Gew., Spuren von Eiweiss; 7 St. nach beendigter Compression ohne Eiweiss.
2.	18. Novbr.		75. 1018 sp. G. Kein Eiweiss	1. 1¼ Stunden	65	1020	Flockige Ausscheidung von Eiweiss		
1.	21. Novbr.	Joh. Zink, 30 Jahre. Einseitig. Intercostalneuralgie; sonst gesund.	255. 1009 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1½ Stunden	140	1009	Kochen + Essigs. Trübung		
2.	22. Novbr.			2. ½ Stunde	200	1015	0,0345	0,173	
				Weitere Compr. von 1 Stunde	35	1020	0,0689	1,969	
							0,1034	0,44	
				3 St. nach beendigter Compr.	140	1025	Kein Eiweiss		

Digitized by Google

3.	23. Novbr.	90. 1007 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1 Stunde	300	1008	Kein Eiweiss		Während der Compr. 1/2 Liter Bouillon getrunken.
			3 St. nach beendigter Compr.	175	1022	Kein Eiweiss		
4.	24. Novbr.	26. 1015 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1 1/2 Stunden	50		Deutliche Trübung mit flockiger Ausscheidung		Nicht wägbare Mengen Eiweiss.
5.	25. Novbr.	60. Kein Eiweiss	2. 3/4 Stunde	54	1021	Deutliche Trübung mit flockiger Ausscheidung		
6.	26. Novbr.	200. 1015 sp. G. Kein Eiweiss	2. 1 Stunde	180	1004	0,021	0,12	
			2 St. nach beendigter Compr.	112	1026	Geringste Trübung		
	27. Novbr.	138. 1010 sp. G. Kein Eiweiss						

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin vor der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	24. Novbr.	Max Rudat, 13 Jahre. Anämie; sonst gesund.	160. 1007 sp. G. normal	1. ca. 25 Minuten quer üb. d. Brust	30	1012	0,561	18,7	
				2 St. nach beendigter Compression	55	1020	0,0309	0,58	
				7 St. nach beendigter Compression	120	1027	Minimale Trübung		
2.	25. Novbr.		60. Keine Eiweissreaction	1. ½ Stunde	174	1010	0,0273	0,157	ca. 100 ccm Bouillon getrunken.
				1½ St. nach beendigter Compression	87	1005	0,0265	0,305	
				ca. 6 St. nach beendigter Compression	110	1023	Geringste Trübung		
	26. Novbr.		80. 1015 sp. G. Keine Eiweissreaction	Morgenurin	80	1015	Keine Trübung		

Digitized by Google

1.	27. Novbr.	Otto Lincke, 17 Jahre, Gymnasiast; wegen Angina in Behandlung gewesen; geheilt.	32. 1019. sp. G. Geringe Opalescenz, so dass die Flüssigkeit nach Kochen + Essigs., resp. nach Metaphosphors. noch durchsichtig, also normal	2. ca. 25—30 Min., unmittelbar danach u. im Verlaufe von 1 St. entleert i. G.	90	1015	0,3495	4,0
				5 St. nach beendigter Compression	100	1024	0,094	0,94
				13 St. nach beendigter Compression	200	1023	0,1	0,5
	28. Novbr.	. . . . .	310. 1012 sp. Gew., bereits normal					
2.	13. Decbr.		Urin normal	2. Im Verlaufe von 2 St. 1 mal à 4 Minuten, 2 mal à 3 Min.	66	1016	0,616	9,33

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin nach der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	1. Decbr.	E. Reh, 12 Jahre, wegen Angina in Behandlung gewesen; geheilt.	Kochen + Essigs., Metaphosphors. = minimale Opalescenz; normal	1. quer über die Brust ca. 20 Min.	12		0,031	2,58	Filtrat gibt mit a) Essigsäure + Ferrocyankal. keine Trübung, b) Metaphosphorsäure = c) mit Essigs. + Phosphorwolframs. = keine Trübung.
				½ St. nach beendigter Compression	30		Keine Trübung		
1.	2. Decbr.	Sartorius, 12 Jahre. Gesund.	24. a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs. + Ferrocyankal. = keine Trübung ca. 60. Proben: a) b) c) = keine Trübung	1. quer über die Brust ca. 20 Min.	45	1008	0,016	0,355	
				½ St. nach beendigter Compression			Proben: a) b) c) = Trübung, keine flockige		

Digitized by Google

1.	4. Decbr.	Carl Döring, 11 Jahre. Anämische Beschwerden, sonst gesund.	ca. 60. Proben: a) b) c) = keine Trübung	1. quer über die Brust 8 Minuten ¾ St. nach beendigter Compr.	im Laufe d. nächsten ¼ Stunde 10 11		0,011 Proben: a) b) c) = keine Trübung	1,1	
1.	2. Decbr.	Franz Bönke, 23 Jahre. Angina luetica.	74. 1022 sp. G. a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs. + Ferrocyankal. = keine Trübung	2. 1 Stunde	22	1028	Proben: a) b) c) keine deutliche Trübung		Während der Compression ¼ Liter Milch getrunken.
2.	4. Decbr.		20. Proben: a) b) c) = keine Trübung	2. ca. 20 Min.	im Verlaufe von ¾ Stunde 25		Proben: a) b) c) = keine Trübung		Derselbe Urin gibt mit conc. Essigs. + Phosphorwolframsäure eine geringe Trübung.

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht	Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin nach der Compression				Bemerkung
					Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1.	5. Decbr.	Daridat, 12 Jahre. An Scabies behandelt; geheilt; auch sonst gesund.	Proben: a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs + Ferrocyank. Keine Trübung	**1.** quer über die Brust 5 Minuten	im Verlauf d. nächsten 10 Min. 10		0,117	11,7	1) Alkal. Reaction. 2) Mikrosk.: ziemlich zahlreiche Krystalle von Tripelphosphaten; in mehreren Präparaten 2 hyaline Cylinder; mehrfach kleine Klümpchen von der Grösse rother bis weisser Blutkörperchen, kreisrund oder unregelmässig gestaltet u. dem Aussehen d. hyalinen Cylinder. 3) Der Urin mit Essigs. versetzt gibt in der Kälte Trübung. 4) Der durch Kochen+Essigs. enteiweisste Urin gibt mit Essigs. + Ferrocyank. keine Trübung mehr, aber Essigs. + Phosphorwolframs. = geringe Trübung (Pepton?). 5) Der schwach angesäuerte Urin mit Natr. sulfuric. = starke flockige Ausscheidung (Globulin).
				½ St. nach beendigter Compr	16		Flockige Ausscheidung, der mit Wasser verdünnte Urin gibt mit Proben: a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs. + Ferrocyank. = deutliche Trübung		
				3 St. nach beendigter Compr.	ca. 60		Proben: a) b) c) = geringe Trübung		
				Abendurin, ca. 9 St. nach be-					

Digitized by Google

		a) b) c) = kein Eiweiss	1. quer über die Brust 1 Minute 10 Secunden	im Verlauf v. 10 Min.				
				7		0,0672	9,6	
				nach weiteren 12 Minuten				
				10		0,02	2,0	
			1 St. nach beendigter Compression	190		Proben: a) b) c) kein Eiweiss		
3.	22. Decbr.	1950. 1010 sp. G. Kein Eiweiss	1. Im Verlaufe von 1½ St. 2 mal à 10 Minuten, 1 mal à 5 Min.	Innerhalb 3½ St. entleert 190	1012	1,14	6,0	
4.	24. Decbr.	650. 1003 sp. G. Kein Eiweiss	1. ca. 20 Min.	Während der Compr. u. im Verlauf der nächsten ¼ Stunde 75		0,484	6.45	Der enteiweisste Harn gibt mit Essigs. + Ferrocyankal. keine Trübung; Essigs. + Phosphorwolframs. = schwache Trübung.

Digitized by Google

bei älteren Individuen erforderlich, während bei jüngeren die minuten- bis viertelstundenweisen Compressionen sich ungleich erfolgreicher erweisen. So ergab z. B. eine solche kurzdauernde Compression bei einem zwölfjährigen Knaben eine Albuminurie von mehr als 1 Procent (vgl. Tabelle vom 5. December. Versuch Nr. 1).

Die Untersuchung des Harns. Bevor die Untersuchung des Thorax begann, wurde die Versuchsperson aufgefordert, ihre Blase so vollkommen als möglich zu entleeren und ebenso während und unmittelbar nach beendigter Compression. Niemals hat infolge der Compression eine Harnverhaltung stattgehabt, wie dies bekanntlich nach bestimmten Eingriffen beim Thiere zum Zwecke experimenteller Albuminurie wiederholt, selbst constant vorkommt. Immer waren die Untersuchten im Stande, selbst nach nur minutenlanger Compression des Thorax und obschon sie erst kurz vorher sich vollkommen entleert hatten, mindestens ein paar Tropfen bis ein paar Cubikcentimeter Urin zu entleeren und spätestens in den nächsten 5—10 Minuten diese Quantität zur weiteren Untersuchung ausreichend reichlich zu vermehren (vgl. Tabellen in der 6. Columne).

Die vor und nach der Compression entleerten Urine wurden auf ihren Eiweissgehalt geprüft und zwar meistens: 1. durch Kochen und vorsichtiges Hinzusetzen von verdünnter Essigsäure, 2. durch Metaphosphorsäure in der Kälte und 3. ebenso durch Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium. Vor Allem wurde so der vor der Compression entleerte Urin untersucht, da der nach der Compression entleerte gewöhnlich so reichlich Eiweiss enthält, dass die Kochprobe + Essigsäure zum Nachweise vollkommen ausreicht. Bei solchen Proben findet man nun die von Leube, Fürbringer u. A. gemachte Beobachtung bestätigt, dass auch schon physiologisch (?) zu manchen Tageszeiten der Harn, besonders übrigens jüngerer Individuen, eiweisshaltig ist — wenigstens erhält man nach Kochen + Essigsäure oder nach Metaphosphorsäurezusatz eine, allerdings meistens kaum mehr als rauchige Trübung, so dass der Urin noch so gut wie durchsichtig bleibt. In einzelnen Fällen ist die Trübung solch normaler (?) Harne etwas stärker ausgesprochen und ausnahmsweise fand ich eine deutliche, spärliche flockige Ausscheidung. Individuen der letzteren Art habe ich von meinen Untersuchungen ausgeschlossen.

Was die Menge des nach der Thoraxcompression ausgeschiedenen Eiweisses betrifft, so schwankte dieselbe in den verschiedenen Versuchen von nur nachweisbarer Trübung (ganz ausnahmsweise!) bis zu 18,7 pro Mille, also bis fast zu 2 Proc. (vgl. Tabelle, Versuch vom 24. November, Nr. 1).

Digitized by Google

Ueber die Beziehung der Dauer der Thoraxcompression zur absoluten Menge der Eiweissausscheidung, sowie der letzteren zu den einzelnen Zeiten innerhalb der Versuchsdauer habe ich bis jetzt genauere Bestimmungen nicht gemacht; doch kann im Allgemeinen bereits das gesagt werden, dass mit seltener Ausnahme mit der Dauer der Compression die Eiweissmenge zunimmt, so ergab z. B. bei Daridat (Tabelle v. 6. December, Nr. 2) die Compression von 1 Minute und 10 Secunden 7 (und bezw. 17) ccm Urin mit 0,0672 (und bezw. 0,0872) Eiweiss, die Compression von 5 Minuten Dauer 10 (und bezw. 26) ccm Urin mit 0,117 (und bezw. mehr) Eiweiss, bei mehrfacher Compression innerhalb 1½ Stunden von im Ganzen 25 Minuten 190 ccm Urin mit 1,14 g Eiweiss.

In einem anderen Falle (Schiede, vgl. Tabelle vom 27. November, Versuch Nr. 3) erhielt ich nach Compression von ¾ Stunden Dauer 110 ccm Harn mit 0,11 g Eiweiss, 1¾ Stunden Dauer (14. November, Nr. 1) 39 ccm mit 0,448 g Eiweiss, und als an einem Tage die Compression 4 mal à 15—20 Minuten wiederholt worden war, in dem Tagesurin von 1900 ccm 2,28 g Eiweiss.

Die Grösse der Eiweissausscheidung ist aber weder bei demselben, noch bei verschiedenen Individuen der Dauer der Compression proportional, ja sie scheint nicht einmal, wie die Tabellen ergeben, an sich constant zu sein; dies rührt jedenfalls von der Compressionsfähigkeit des Thorax bei verschiedenen Individuen her und die gelegentliche Inconstanz bei demselben Individuum in verschiedenen Untersuchungen offenbar von dem verschiedenen, bis jetzt noch nicht gleich zu bemessenden Grade der Thoraxcompression.

Sehr bemerkenswerth erscheint es mir, dass bei dieser experimentellen Albuminurie der procentische Eiweissgehalt des Urins sehr gross, so gross ist, wie er nur sehr selten bei Nierenerkrankung gefunden wird. Nach Bartel's werden bei Stauungsniere selten 2 pro Mille, Choleranephritis 2 pro Mille, acuter parenchymatöser Entzündung der Niere in den meisten Fällen 2—5 pro Mille und ebenso bei den übrigen Nierenerkrankungen 3—5 pro Mille beobachtet. Dem gegenüber habe ich unter 24 quantitativen Bestimmungen 8mal Eiweissmengen von 6—18 pro Mille (und 9mal 1—4 pro Mille) erhalten.

Bei diesem procentisch so bedeutenden Eiweissgehalt würde durch häufig wiederholte Compressionen auch eine bedeutende absolute Eiweissausscheidung erzielt werden können, um so mehr, als eine erhebliche Verminderung der Urinmenge auch bei sehr bedeutendem Eiweissgehalt in unserem Versuche nicht eintritt.

Digitized by Google

Harnmenge, specifisches Gewicht, Reaction und mikroskopische Untersuchung desselben.

Ich habe bei 2 Individuen, die bei gleicher Kost (und Getränk) auf Stickstoffgleichgewicht gebracht waren, zunächst die täglichen Harnmengen unter wiederholter Compression des Thorax bestimmt.

1. Schiede.

10. Decbr. bis 11. Decbr. 11 Uhr Vorm. 1950 ccm Urin
11. = = 12. = = = = 2000 = = (flockige Eiweissausscheidung)
am vorg. Nachmittage (11. Decbr. wiederholte Compression des Thorax.
12. Decbr. bis 13. Decbr. 11 Uhr Vorm. 2000 ccm Urin
13. = = 14. = = = = 1900 = = (2,28 Eiweiss)
(am Nachmittage des 13. December wiederholte Compression; einmalige Morgens 14. Decbr.)
14. Decbr. bis 15. Decbr. 11 Uhr Vorm. 2000 ccm Urin
15. = = 16. = = = = 2180 = =

2. Daridat.

18. Decbr. bis 19. Decbr. 11 Uhr Vorm. 2680 ccm Urin
19. = = 20. = = = = 2650 = =
20. = = 21. = = = = 2560 = =
21. = = 22. = = = = 2140 = = (1,14 Eiweiss)
(Wiederholte Compression am Morgen des 22. December.)
22. Decbr. bis 23. Decbr. 11 Uhr Vorm. 2750 ccm Urin.

Nach diesen beiden Beobachtungen scheint der Thoraxcompression eine relativ mässige Harnverminderung zu folgen, dieselbe ist indess nicht constant und selbst, wenn sie doppelt und dreifach so gross wäre, als in der voranstehenden Tabelle, noch gar nicht zu vergleichen mit den bei pathologischen Stauungsalbuminurien vorkommenden, viel bedeutenderen Harnverminderungen.

Entsprechend den also anscheinend ziemlich normalen Harnmengen während und nach der Compression des Thorax ist auch das specifische Gewicht desselben nicht wesentlich verändert. Der während oder nach der Thoraxcompression entleerte Urin reagirte bald sauer, neutral, in einzelnen Fällen alkalisch. Bei der bisher ganz vereinzelt vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung des letzteren fand ich in einem Falle äusserst spärlich (2) hyaline Cylinder und kleine, wie dünne geronnene Eiweissmassen aussehende Klümpchen von runder oder unregelmässiger Begrenzung, die Grösse eines rothen oder weissen Blutkörperchens wenig überragend. In einem Falle fand ich spärliche, in einem zweiten zahlreiche kleine Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia. Rothe

Digitized by Google

Blutkörperchen habe ich einmal ganz spärlich (1—2 im Gesichtsfeld) und ganz abgeblasst, weisse nie zur Beobachtung bekommen.

Die in diesem Abschnitt besprochenen Punkte bedürfen durchaus noch weiterer Prüfungen, da ich die hier mitgetheilten Beobachtungen nur mehr beiläufig vorfolgen konnte.

Die Eiweissqualität in der experimentellen Albuminurie.

Nach den Untersuchungen von Hofmeister, Meixner, v. Jacksch u. A. wissen wir, dass ausser dem Serumalbumin noch andere Eiweisskörper unter pathologischen Verhältnissen im Urin ausgeschieden werden können. Aber auch die physiologische (?) Albuminurie ist, wie dies insbesondere Senator dargethan, meistens keine einfache Serumalbuminurie.

In einigen hierauf gerichteten Prüfungen erhielt ich nun (vgl. Tabelle, letzte Columne) bei Urinen, welche durch Kochen + Essigsäure enteiweisst waren und welche auch nach Zusatz von Essigsäure + Ferrocyankalium völlig klar blieben, Trübungen noch nach Zusatz von Metaphosphorsäure und noch deutlicher nach Zusatz von concentrirter Essigsäure + Phosphorwolframsäure und dies sogar in einem Fall, in welchem der Urin nach der Compression (Fr. Bönke, vgl. Tabelle) keine andere Eiweissreaction dargeboten hatte. Natron sulf. zu dem mit Essigsäure schwach angesäuerten Urin gab eine starke Trübung, häufig eine reichliche, flockige Ausscheidung. Desgleichen beobachtete ich in zwei Fällen Trübungen, nachdem ich dem eiweisshaltigen Urine in der Kälte Essigsäure hinzugefügt hatte.

Nach diesen flüchtigen Prüfungen ist es einigermaassen wahrscheinlich, dass auch die hier vorliegende experimentelle Albuminurie eine sogenannte gemischte ist, d. h. dass der Urin sowohl Serumalbumin als auch Globulin und Pepton enthält; es bedarf dies aber jedenfalls auch noch sorgfältiger Nachprüfung, es sollte hier nur auf die immerhin interessante und nicht unwichtige Frage nach der Qualität der experimentellen Albuminurie beim Menschen für spätere Untersuchungen hingewiesen werden.

Die Dauer der Albuminurie wechselte in den verschiedenen Versuchen einigermaassen parallel der Dauer der Compression und der Intensität ihrer Wirkung. Im Allgemeinen dauerte die Albuminurie nicht länger als 1—3—4 Stunden; ausnahmsweise wurde in einem Falle noch in dem nach 13 Stunden nach beendigter Compression entleerten Urin Eiweiss in geringer Menge nachgewiesen. In Fällen jedoch, in welchen im Verlaufe eines Vormittags oder

Digitized by Google

Nachmittags wiederholte Compressionen vorgenommen wurden, ergab ganz gewöhnlich noch der nach 10—12 und mehr Stunden entleerte Urin Trübungen. Irgend welche weitergehende Störungen der Versuchspersonen oder auch nur eine irgend längerdauernde Albuminurie über den Versuchstag hinaus habe ich in keinem einzigen der von mir untersuchten Fälle zu beobachten Gelegenheit gehabt, so dass ich die vorsichtige Wiederholung meiner Versuche als ein durchaus unschädliches und daher zur Erledigung wissenschaftlicher Fragen erlaubtes Verfahren bezeichnen darf.

Die Ursache der experimentellen Albuminurie.

Es liegt nicht in der Absicht dieser Mittheilung, die aufgeworfene Frage eingehend zu behandeln, sondern nur eine Erklärung für die beobachteten Thatsachen — soweit dies bis jetzt schon möglich — zu versuchen.

Die in den angeführten Versuchen bewirkte Albuminurie ist unfraglich die Folge der einseitigen bezw. doppelseitigen Compression des Thorax.

Die Compression des Thorax — vornehmlich in excessiven Graden — kann

a) das Herz comprimiren,

b) sie kann durch Behinderung der Athmung Dyspnoe hervorrufen,

c) sie kann zur Verminderung des negativen Druckes im Thorax und

d) hierdurch und durch Beschränkung des respiratorischen Volumenwechsels der Lunge zu mannigfachen Circulationsstörungen im kleinen Kreislauf führen.

In der Compression des Herzens (a) die Ursache der Albuminurie zu suchen, liegt nach dem zum Theil bereits geschilderten Verhalten des Pulses kein ausreichender Grund vor. Denn niemals konnte ich Irregularität der Pulses, niemals eine grössere Frequenzvermehrung desselben als etwa um 6 in der Minute beobachten, niemals eine Verlangsamung oder völlige Intermission und, so weit der zufühlende Finger zu entscheiden vermag, auch nie eine erhebliche Verengerung der Radialarterie. Freilich ist hiermit nicht jede Circulationsstörung, z. B. nicht eine mangelhafte Füllung bezw. Verengerung der Arterien der inneren Organe und insbesondere der Nierenarterie ausgeschlossen.

Nach den Experimenten von H. Herrmann und von Overbeck führt nun aber bekanntlich eine Minuten oder auch nur Secunden währende Arterienligirung beim Thiere unbedingt zur Albumin-

Digitized by Google

urie. Desgleichen ist Albuminurie gesehen worden als Folge spastischer Gefässverengerung in der Niere, die ihrerseits zurückzuführen war auf Reizung der Medulla oblongata durch Dyspnoe (Overbeck Grützner).

In Hinblick auf diese Thatsachen bleibt allerdings die arterielle Anämie, wenn auch nicht als Folge der Compression des Herzens, so doch als Folge von Dyspnoe (b) noch zu erörtern und das um so mehr, als für den unbefangenen Leser das von mir angewandte Verfahren zur Erzeugung von Dyspnoe gerade sehr geeignet erscheinen kann.

Eine solche Annahme ist aber leicht zu widerlegen, denn:

1. Künstliche Dyspnoe bei Thieren scheint keineswegs constant zu Albuminurie zu führen, wenigstens findet sich in den ausführlichen Untersuchungen von Fränkel über den Einfluss der verminderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben etc. [1]) nichts über Albuminurie angegeben.

2. Nur die „starke Dyspnoe" ist es offenbar, welche durch arterielle Anämie gelegentlich zu Albuminurie führt und auch diese nur „unter meist völligem Versiegen der Harnabsonderung" (Heidenhain [2])). Das Letztere ergeben auch die Versuche M. Herrmann's mit längerdauerndem Verschluss der Nierenarterien (1—24 Stunden), sowie die Versuche von Overbeck mit Erzeugung vorübergehender Erstickung durch Compression der blossgelegten Luftröhre.

In meinen Fällen von Albuminurie hat aber thatsächlich niemals eine irgend grössere Dyspnoe bestanden und dementsprechend niemals — auch nicht in den Fällen von länger (1 Stunde und darüber) dauernder Compression ein „völliges Versiegen der Harnabsonderung".

3. Ganz im Gegentheil habe ich in der nachfolgenden Tabelle (s. S. 258 u. 259) noch 5 Beobachtungen zu citiren, in welchen wegen verschiedener Erkrankungen der Lunge andauernd Dyspnoe bestand und welche durch die Thoraxcompression zum Theil sichtlich vermehrt wurde — in diesen Fällen, den einzigen negativen von 26 Untersuchten, blieb der Urin nach wie vor der Compression des Thorax frei von Eiweiss.

4. Hiermit stimmen die täglichen Erfahrungen am Krankenbett überein, welche meines Wissens lehren, dass infolge reiner, noch so hochgradiger Dyspnoe niemals Albuminurie entsteht.

---

1) Virchow's Archiv. Jahrgang 1876.

2) Hermann's Handbuch der Physiologie. V. Bd. 1. Th. 1883.

Digitized by Google

Nr.	Datum	Name, Alter etc.	Urin vor Compression. Menge in ccm, spec. Gewicht
1.	12. November	J. Beylisch, 34 Jahre. Phthis. pulm. Infiltrat. dextr. sup.	Kein Eiweiss
1.	15. November	Josef Lewinski, 19 Jahre. Brochiektasie (Abscess?) der r. Lunge.	100. 1020 sp. G. Kein Eiweiss
1.	19. November	Theodor Christ, 29 Jahre. Pleuritis exsudat. sinistr. Dämpfung hinten nicht ganz bis zum Angulus scapulae, vorne von der 4. Rippe abwärts; Dyspnoe, die leicht sehr intensiv wird. Sehr schwächliches Individuum; seit 14 Tagen krank; vor 4 Monaten angeblich dieselbe Krankheit auf der rechten Seite.	100. 1031 sp. G. Stark sedimentirt. 1) Kochen + Essigs. 2) Metaphosphors. = keine Trübung
1.	3. December	Bartsch, ca. 42 Jahre. Altes, hochgradiges Emphysema pulmon. mit Bronchialkatarrh; zur Zeit hochgradige Dyspnoe.	20. Proben: a) Kochen + Essigs. b) Metaphosphors. c) Essigs. + Ferrocyank. = keine Trübung
1.	5. December	W. Wichmann, 60 Jahre. Altes, ausgesprochenes Emphysema pulmonum.	200. Proben: a) b) c) = keine Trübung

Digitized by Google

Compression des Thorax (1 od. 2) und Dauer	Urin nach der Compression				Bemerkung
	Menge in ccm	spec. Gew.	Eiweiss absolute Menge	Eiweiss pro Mille	
1. 1¾ Stunden	30	1025	Kein Eiweiss		Vor und während Compression grosse Dyspnoe.
1. 2 Stunden	75	1021	Kein Eiweiss		
1. ca. 25. Min. Patient ertrug die Compr. nur mühsam und war sehr dyspnoetisch	85	1030	Kein Eiweiss		Kochen + Essigs. = keine Trübung, dahingegen Metaphosphors. in dem Urin, nach Compression deutliche Trübung.
2. ½ Stunde	50	1008	Proben: a) b) c) keine Trübung		
2. ½ Stunde ½ St. nach beendigter Compr.	20		Proben: a) b) c) keine Trübung Desgleichen		

Digitized by Google

5. Die bereits citirten Versuche von Fränkel an Hunden haben ergeben, dass als Folge von Dyspnoe, resp. von verminderter Sauerstoffzufuhr zu den Lungen ein stärkerer Eiweisszerfall im Körper statthabe und damit eine vermehrte Ausscheidung von Harnstoff. Bestand in meinen Versuchen Dyspnoe, so musste sich dieselbe somit wenigstens in einer vermehrten Harnstoffausscheidung zu erkennen geben.

Es wurde daher bei 2 Personen, welche annähernd auf Stickstoffgleichgewicht gebracht waren, die tägliche Harnstoffausscheidung vor und nach erfolgter Thoraxcompression bestimmt.

1. Schiede.

10. December (vgl. Tabelle)
10. = 23,008 Harnstoff
11. = 23,127 =
am Nachmittage des 11. December wiederholte Compression des Thorax.
12. Decbr. **21,738** Harnstoff (Eiweiss im Urin im Ganzen gering).
13. bis 14. Decbr. [1]) wiederholte Compression des Thorax.
14. Decbr. **17,784** Harnstoff (2,28 Eiweiss).
15. = 21,1 =
16. = 27,05 =

2. Daridat.

20. December (vgl. Tabelle).

a) Der Untersuchte entleerte zunächst des Morgens den während der Nacht in der Blase angesammelten Urin, darauf zwischen 1/27 bis 8 Uhr wiederholte Compression des Thorax; der von 1/27 bis 11 Uhr gelassene Urin wurde zur Harnstoffbestimmung gesondert gesammelt.

20. Decbr. von 1/27 bis 11 Uhr 4,4 Harnstoff
21. = = = = = = 3,78 =
Compression 22. = = = = = = **1,99** = (1,14 Eiweiss)
23. = = = = = = 4,53 =

b) Deutlicher noch ist der Erfolg der Thoraxcompression, wenn zu dem Vormittagsurin der nachfolgende Nachmittags- und Nachturin zur Harnstoffbestimmung hinzugenommen wird, da alsdann noch die Nachwirkung der Compression zur Geltung kommt.

20.—21. December 26,0 g Harnstoff
21.—22. = 24,04 = =
Compression 22.—23. = **15,9** = = (1,14 Eiweiss)
23.—24. = 21,5 = =

1) 12.—13. December 1/2 Tasse Bouillon mit Ei in der Diät ausgelassen, daher die Bestimmung nicht verwerthet.

Digitized by Google

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Die Thoraxcompression führt demnach ganz im Gegentheil zu einer nicht unerheblichen Verminderung (bis 1/2) der Harnstoffausscheidung, also kann eine nennenswerthe Dyspnoe nicht bestanden haben und Dyspnoe nicht die Ursache der Compressionsalbuminurie sein.

Die Verminderung des negativen Thoraxdruckes (c) kann nach Erfahrungen an Kranken mit einseitigem, an Thieren mit doppelseitigem Pneumothorax (und künstlicher Respiration) gleichfalls nicht als Ursache der Albuminurie — Stauungsalbuminurie[1]) — angesehen werden, wenngleich nicht ausser Acht zu lassen ist, dass die Verminderung des negativen Thoraxdruckes immerhin zu einer mangelhafteren Aspiration des Körpervenenblutes, zu einer Verlangsamung des Blutstromes in den Körpervenen führen kann. Diese letztere, an sich vielleicht ohne grosse Bedeutung, könnte von Bedeutung werden als Glied einer grösseren Kette von in gleichem Sinne wirkenden Circulationsstörungen (d), wie sie die Thoraxcompression, die Compressibilität des Brustkorbes vorausgesetzt offenbar mit Nothwendigkeit herbeiführen muss.

Wie in Krankheiten mit Raumbeschränkung in der Brust (umfangreiche Pericardial- und Pleuraexsudate etc.), so muss auch durch die Compression der Brustwandungen erstens eine Verkleinerung der normalerweise zwischen den Alveolarcapillaren der Lunge und dem linken Vorhofe herrschenden Druck*differenz* entstehen; die hier unter normalen Verhältnissen bestehende Druckabnahme vom Atmosphärendruck bis zum negativen begünstigt die Circulation im kleinen Kreislauf; die Thoraxcompression muss also den Abfluss des Blutes aus den Lungencapillaren erschweren.

Zweitens muss, wie dort, so auch hier der Gefässquerschnitt der Lungengefässe verkleinert und dadurch die Arbeit des rechten Herzens erschwert werden. Nun haben freilich die Experimente von *Lichtheim* gezeigt, dass durch die rasch erfolgende compensatorische Thätigkeit des rechten Ventrikels und resp. durch Erweiterung des restirenden Gefässabschnittes Ligirung selbst von 3/4 der Pulmonalarterien compensirt werden, d. h. der Blutdruck im Pulmonalgefässsystem ungestört erhalten wird. Allein im vorliegenden Falle werden neben den Pulmonalarterien auch die Venen des kleinen Kreislaufes und diese vielleicht viel früher und vollkommener als die ersteren comprimirt.

Hierzu kommt drittens, dass einer der wesentlichsten Factoren

1) Vgl. den sehr instructiven Fall: Ueber regelmässig intermittirende Albuminurie von Dr. H. *Falkenheim*. Deutsches Archiv für klin. Medicin. 1884.

Digitized by Google

für die normale Gestaltung des kleinen Kreislaufes, die normale respiratorische Ausdehnung der Lungen, hier gleichfalls gestört ist. Denn obschon, wie ich gezeigt habe, eine nennenswerthe Dyspnoe bei den Versuchspersonen nicht besteht, so ist doch eine Verminderung der respiratorischen Ausdehnungsgrösse der Lungen durch die Compression des Thorax und (hiermit geradezu identisch) eine Verminderung des respiratorischen Lumenwechsels der Lungencapillaren, i. e. eine abermalige, wichtige Erschwerung der Circulation im kleinen Kreislauf unzweifelhaft gegeben.

Verminderung des negativen Thoraxdruckes, Verminderung der normalen Druckdifferenz zwischen den Alveolarcapillaren der Lunge und dem linken Vorhofe, Verminderung des Gefässquerschnittes der Lunge, Verminderung der respiratorischen Ausdehnungsfähigkeit der Lungen und mit ihr des respiratorischen Wechsels in der Weite der Lungengefässe — diese Zustände führen jeder für sich schon und um so mehr alle insgesammt zu einer Erschwerung der Circulation im kleinen Kreislauf, denen offenbar das rechte Herz nicht ohne Weiteres gewachsen ist; es muss zu einer Stauung im kleinen Kreislauf kommen, fast analog dem Versuche Overbeck's, mit durch Tamponade des rechten Herzens hervorgerufener Albuminurie.

Ist die hier gegebene Erklärung der durch Thoraxcompression herbeigeführten Albuminurie[1]) die richtige, so muss dieselbe sich abhängig erweisen 1. von der Compressibilität des Thorax und 2. von durch das Experiment veranlassten und durch das Experiment eventuell wieder beseitigten Compensationszuständen des Organismus.

Und thatsächlich erweist sich der Erfolg des Versuches von diesen beiden Factoren im höchsten Maasse abhängig, denn 1. hängt der Erfolg der Compression ganz und gar ab von der Compressibilität des Thorax; je nachgiebiger derselbe ist, um so bestimmter, um so reichlicher und um so rascher tritt die Albuminurie zu Tage, schwerer und in viel geringerem Grade bei Individuen mit mehr starrem, mehr unnachgiebigem Thorax[2]); in exquisiten Fällen dieser Art, so z. B. bei vorgeschrittenen Emphysematikern, kommt es selbst nach stundenlanger Compression überhaupt nicht zur Eiweiss-

1) Die bekanntlich bei Kaninchen so häufig beobachtete physiologische Albuminurie (von Wittich) dürfte bei der grossen Nachgiebigkeit eines Kaninchenthorax vielleicht gleichfalls auf Compression des letzteren in der Mehrzahl der Fälle zurückzuführen sein. Mittheilungen hierüber behalte ich mir vor.

2) Für die Versuche eignen sich daher am besten Personen von 10 bis 20 Jahren.

Digitized by Google

ausscheidung. Während bei Individuen mit weniger nachgiebigem Thorax die Albuminurie nach ½ bis ¾ Stunden noch sehr gering sein kann, habe ich (vgl. oben) z. B. bei einem 13jährigen Knaben schon nach 1 Minute und 10 Secunden eine schwere Albuminurie mit über 9 pro Mille, ein anderes Mal nach 5 Minuten Compression 11,7 pro Mille erhalten.

2. Die einseitige Compression des Thorax, gleichviel ob rechts oder links, führt, wenn sie genau localisirt ist, bei normalen Menschen nicht zu Albuminurie, und zwar deshalb nicht, weil unter dieser Versuchsbedingung compensatorische Einrichtungen des Organismus noch rasch in Function treten können.

Denn obschon die einseitige Compression des Thorax auf der comprimirten Seite gleichfalls den negativen Thoraxdruck herabsetzt, den Gefässquerschnitt verengert etc., d. h. die Circulation des kleinen Kreislaufes beeinträchtigt, so ist doch diese Beeinträchtigung eine relativ geringe, vor Allem aber ist, wie ich an einer anderen Stelle bereits gezeigt (l. c.), in der unter solchen Umständen sofort gesteigerten Thätigkeit der Lunge der nicht comprimirten Thoraxseite eine Quelle vollkommenster Compensation der Respiration und mit ihr der hier in Frage kommenden Circulationsstörungen gegeben. Und nun der Gegensatz: Ist die compensatorische, vicariirende Thätigkeit der einen Lunge zufällig oder absichtlich ausgeschlossen, so tritt sofort der Erfolg der Compression, die Eiweissausscheidung, zu Tage.

So liegen die Verhältnisse bei einseitiger Erkrankung der Lunge, bei umfangreicher Infiltration, bei pleuritischen Exsudaten, bei Pneumothorax der einen Seite, denn in solchen Fällen besteht einseitig bereits eine der experimentellen nahe, gleiche oder sie übertreffende Circulationsstörung; eine vicariirende, compensatorische Thätigkeit ist hier unmöglich, wenn die andere Seite comprimirt wird, und so genügt denn in der That in solchen Fällen die Compression nur einer Thoraxseite und zwar der gesunden (vgl. Tabelle Wolkan, 17. November, Sandowzki, 19. November, Schiede, 14. November, Potschat, 12. November, Barinowski, 5. November), um ganz bestimmt Albuminurie zu bewirken.

Und dass in diesen Fällen wirklich nur die künstliche Unterdrückung der von mir supponirten Compensation, i. e. der vicariirenden Thätigkeit der nicht erkrankten Lunge die Ursache der Albuminurie ist, ist wieder leicht durch das Experiment zu erweisen, indem in eben diesen Fällen durch die Compression ausschliesslich der kranken Seite eine Albuminurie nicht zu erzwingen ist.

Digitized by Google

So scheint denn die durch Thoraxcompression bewirkte Albuminurie in der That auf jener zuvor entwickelten Circulationsstörung, in erster Reihe des kleinen Kreislaufes, zu beruhen, welche sich offenbar rapid bis in die Nieren fortsetzt. Wo nun aber hier die Eiweissausscheidung erfolgt — in den Malpighi'schen Kapseln oder in den gewundenen Harnkanälchen, das zu entscheiden, liegt ausserhalb der für die vorliegende Mittheilung gesteckten Grenzen.

Digitized by Google

XIII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Königsberg.

Ueber die Umlaufsgeschwindigkeit des Blutes im Fieber.

Von

E. Wolff, Cand. med.

Ziemlich allgemein herrscht die Annahme, dass im Fieber die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes eine beschleunigte sei, indess existiren, wie Naunyn[1]) noch vor Kurzem betont hat, bis jetzt sichere Beweise für diese Annahme nicht. Schon Vierordt machte darauf aufmerksam, dass aus einer beschleunigten Herzaction eine gesteigerte Anstrengung des Herzens nicht resultire.

Directe Messungen der Stromgeschwindigkeit des Blutes in der Carotis sind in neuerer Zeit von Hueter vermittelst der Ludwig'schen Stromuhr angestellt worden. Er fand bei fiebernden Thieren eine bedeutende Herabsetzung der Stromgeschwindigkeit und benutzte dies Ergebniss für seine Theorie von der globulösen Stase. Durch neuere Versuche von Berns sind diese Angaben Hueter's wieder zweifelhaft geworden. Berns zeigte, dass die Methode Hueter's nicht geeignet war, genaue Resultate zu ergeben, doch haben auch seine Versuche die Frage nicht entschieden, da er zu keinen sicheren Schlüssen in Bezug auf die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im Fieber gelangt ist.

Zur Entscheidung der Frage nach der Geschwindigkeit des Blutstromes im Fieber kann auch die Bestimmung der Kreislaufsdauer benutzt werden. Auch hierüber existiren bereits Versuche, doch sind dieselben alten Datums und mit so vielen Fehlerquellen behaftet, dass neuere Versuche dringend nothwendig erscheinen mussten.

Hering selbst, der Erfinder der Infusionsmethode, hat dieselbe zur Bestimmung der Kreislaufsdauer an fiebernden Thieren benutzt.

---

1) Dieses Archiv. XVIII. Bd. Dort und bei Hermann (l. c.) sind die genaueren Literaturangaben zu finden.

Digitized by Google

Abgesehen aber davon, dass die Bestimmung der Zeitdauer in seinen Versuchen eine sehr ungenaue war, fehlen auch die Angaben der Temperaturen der betreffenden Versuchsthiere. Hering experimentirte ausschliesslich an Pferden. Es fand bei Fieber mit mässig erhöhter Pulsfrequenz keine erhebliche Veränderung der Umlaufsgeschwindigkeit, dagegen bei fieberhaften Krankheiten mit hohen Pulsfrequenzen Verlangsamung um 1/4 bis fast das Doppelte. So fand er die Kreislaufsdauer verlängert bei der chronischen Hirnhautentzündung, bei Peritonitis infolge innerer Incarceration mit Brand der Darmschlinge, bei Pleuritis infolge von Injection von Salmiakgeist ins Cavum pleurae (in einem anderen Falle von ebensolcher Pleuritis fand er Beschleunigung), bei Lungenaffectionen infolge von Injection von Salmiakgeist in die Trachea. Bei der sogenannten Dämpfigkeit der Pferde (wozu Herzvergrösserung, Klappenfehler, Bronchiektasien gehören, also freilich bei sehr verschiedenen, meist übrigens wohl nicht fieberhaften Krankheiten), wobei sehr erhöhte Respirationsfrequenz bei ziemlich normalem Pulse vorhanden ist, fand er die Kreislaufsdauer öfters verkürzt. — Nach Hering sind Untersuchungen über die Kreislaufsdauer noch von verschiedenen Autoren, so von Poisseuille und besonders von Vierordt angestellt worden, die Kreislaufsdauer fiebernder Thiere aber ist von diesen Autoren nicht berücksichtigt worden.

Prof. Hermann hatte am Anfang vorigen Jahres (Pflüger's Archiv für Physiologie. XXXIII. Band. S. 169) einige vortheilhafte Modificationen der Hering'schen Methode vorgeschlagen. An Stelle des Ferrocyankaliums setzte er die analoge Natriumverbindung, welche keine schädlichen Nebenwirkungen auf den Organismus ausübt. Ferner schlug er vor, das ausströmende Blut nicht wie Hering und Vierordt in Bechern aufzufangen, weil bei kleineren Thieren die Blutmenge dazu zu gering ist, sondern auf Fliesspapier, das über eine rotirende Kymographiontrommel ausgespannt wurde, fliessen zu lassen.

Auf Anregung meines verehrten Lehrers, des Herrn Prof. Naunyn habe ich diese von Hermann angegebene Methode dazu benutzt, die Kreislaufsdauer an gesunden und septisch fiebernden Kaninchen zu bestimmen.

Ich habe die Versuche so angestellt, dass ich das Blut auf eine horizontale, mit weissem geleimten Papier bezogene rotirende Messingscheibe fliessen liess. Die Scheibe wurde durch ein Uhrwerk in Bewegung gesetzt. Zur genauen Zeitbestimmung verzeichnete ein galvanischer, durch ein Secundenpendel regulirter Schreibapparat die

Digitized by Google

einzelnen Secunden auf dem Rande der Scheibe. Es wurde bei ruhender Scheibe zuerst die Ausflusscanüle, ein einfaches rechtwinklig gebogenes Glasrohr, geöffnet, dann auf ein Zeichen gleichzeitig inicirt und die Scheibe in Bewegung gesetzt. In den ersten Versuchen stellte ich die Berlinerblaureaction nach der Methode Vierordt's an. Ich kochte die frische Blutprobe mit Wasser, versetzte mit gepulverter Thierkohle, kochte von Neuem, filtrirte und stellte mit dem Filtrat die Eisenprobe an. Später liess ich das Blut auf dem Papier eintrocknen. Der Papierausschnitt mit der getrockneten Blutprobe wurde dann mit 2 ccm Wasser gekocht; die abgegossene Flüssigkeit blieb klar und auf Zusatz von 1 Tropfen sehr verdünnter Salzsäure und 1 Tropfen oxydirter Eisenvitriollösung stellte sich dann die Reaction ein. Es wurde durch das angegebene Verfahren die Probe um Vieles vereinfacht. Der noch grösseren Einfachheit halber liess ich später das Papier in der Flüssigkeit und bemerkte nun, dass sich das Papier an der Stelle, wo das Blut aufklebte, auf der Rückseite schon intensiv blau färbte, wenn die Flüssigkeit noch keine Spur von Färbung zeigte. Auch ist die Blaufärbung auf dem Papier schon in den schwächsten Graden sehr sicher zu erkennen; dadurch wird es möglich, den Eintritt der Reaction und damit die Umlaufszeit viel exacter zu bestimmen, als durch die Flüssigkeitsfärbung, weil letztere durch die zugefügte Eisenlösung immer einen Stich ins Gelbliche bekommt, wodurch eine ganz schwache Blaufärbung verdeckt wird. Es stellte sich heraus, dass die Papierfärbung durchschnittlich 0,5—1,0 Secunden früher auftrat als die Flüssigkeitsfärbung.

Es sind von mir nach der angegebenen Methode und mit Hülfe der zuletzt erwähnten Reactionsweise 19 gelungene Versuche an Kaninchen angestellt worden, und zwar 12 an normalen und 7 an septisch fiebernden Thieren. Ich benutzte zur Injection und als Ausflussstelle die beiden Jugulares. Als Injectionsflüssigkeit dienten 2 g einer 25 proc. Lösung, enthaltend also 0,5 g Ferrocyannatrium. Die Sepsis wurde durch Einspritzung von faulem Blut oder Fleischinfus am Tage des Versuches oder einen Tag vorher erzeugt. Keines der Thiere starb am Tage des Versuches, Nr. 15 und 17 starben am Tage darauf, die anderen noch später, und zum Theil blieben die Thiere noch tagelang nach dem Versuch leidlich munter, so dass die von mir gefundene Verlängerung der Kreislaufsdauer niemals die Folge der Agone gewesen sein kann.

Wie die nachfolgende Tabelle (s. S. 268) zeigt, hat die Untersuchung ergeben, dass die Kreislaufsdauer des normalen Kaninchens (Durchschnittsgewicht 2200 g) ca. 5,5 Secunden beträgt und dass im

Digitized by Google

Allgemeinen bei septisch fiebernden Thieren eine Verlängerung der Kreislaufsdauer statthat. Bei dem Versuch 12, der dagegen spricht, hatte sich das Thier von 40,4° auf 38,4° abgekühlt, es hatten sich die vorbereitenden Manipulationen am Thiere wegen zahlreicher Thromben in den Jugularen, herrührend von dem vorhergehenden Versuche, über eine Stunde ausgedehnt. Auch Versuch 9 ergibt keine wesentliche Verlangsamung. Es lassen meine Versuche unentschieden, ob die gefundene Verlängerung der Kreislaufsdauer eine Folge der Infection oder der Temperatursteigerung ist, und es wäre dies durch weitere Versuche zu entscheiden.

	Versuchs-nummer	Normales Thier			Septisches Thier		
		Temperatur	Puls	Kreislaufsdauer in Sec.	Temperatur	Puls	Kreislaufsdauer in Sec.
	1 n	39,0°	220	5,2			
	2 n	39,3°	240	5,0			
Dasselbe Thier	3 s				41,9°	280	8,5
	4 s				40,5°	270	6,5
	5 n	38,9°	270	6,0			
Dasselbe Thier	6 n	38,7°	224	5,5			
	7 s				40,3°	228	7,5
Dasselbe Thier	8 n	38,0°	256	5,0			
	9 s				40,4°	312	5,5
	10 n	38,2°	280	5,0			
Dasselbe Thier	11 n	38,6°	240	7,2			
	12 s				40,4°		5,3
	13 n	37,8°	280	5,8			
Dasselbe Thier	14 n	39,0°	240	4,5			
	15 s				40,7°	350	7,7
Dasselbe Thier	16 n	38,5°	220	4,3			
	17 s				40,4°	280	9,7
	18 n	38,0°	256	6,0			
	19 n	38,2°	232	6,5			

Die in der ersten Columne bei der Versuchsnummer stehenden Buchstaben bedeuten: n = normales Thier, s = septisch inficirtes Thier.

Digitized by Google

XIV.

Aus dem pathologischen Laboratorium in Amsterdam.

Beiträge zur Lehre des Icterus.[1])

Von

Dr. J. C. H. Mackay,

Marinearzt bei der k. niederländischen Marine.

Nach Anleitung der Thatsache in den letzten Zeiten von Herrn Prof. Stokvis[2]) beobachtet, dass fast bei jeder Form von Icterus sich beim Menschen eine Milzschwellung vorfindet, welche sowohl durch Percussion wie durch Palpation nachweisbar, zur Intensität des Icterus in einem directen Verhältnisse zu stehen scheint, stellte ich mir auf Anrathen des Herrn Prof. Stokvis die Aufgabe, die Bedeutung dieser klinischen Beobachtung durch Thierversuche zu erläutern.

Um diesen Zweck zu erreichen, suchten wir 1. festzustellen, ob auch bei Thieren eine Milzvergrösserung als Folge eines experimentellen Icterus beobachtet wird; 2. ob diese Milzschwellung sich auch dann vorfindet, wenn ohne jede Circulationsstörung in der Leber oder der Bauchhöhle Gallenbestandtheile oder andere Substanzen, welche im Stande sind, Icterus hervorzurufen, sich im Blut befinden.

Auf diese Weise schien es ja möglich, zu entscheiden, ob die Milzvergrösserung, um welche es sich hier handelt, von einer mechanischen Veränderung des Blutkreislaufes in der Bauchhöhle oder von den chemischen Veränderungen des Blutes unter dem Einflusse von Gallenbestandtheilen abhängig gestellt werden müsste.

Vor allem Anderen war es also nothwendig, einfach durch Unter-

---

1) Doctordissertation der medicinischen Facultät in Freiburg, vorgelegt am 2. December 1884.

2) Compte rendu du Congrès international des medécins des colonies à Amsterdam 1883. S. 53. Man vergleiche auch Toelg und Neusser, Zeitschrift der klinischen Medicin. VII. Bd. S. 325. — Niemeyer und Seitz, Lehrbuch der speciellen Pathologie u. Therapie. 10. Aufl. V. Bd. S. 807.

Digitized by Google

bindung des Ductus choledochus hepatogenen Icterus hervorzurufen und die Resultate dieser Versuche durch eine andere Versuchsreihe zu controliren, bei welcher Gallenbestandtheile und speciell Gallensäuren entweder subcutan oder direct in das Blut einverleibt wurden.

Unsere Erwartung, dass es möglich sein würde, bei Thieren durch subcutane Injection chronische Gallensäureintoxication hervorzurufen, scheiterte jedoch an dem Umstande, dass eine ein- oder zweimalige subcutane Einspritzung der Gallensäuren auch in nicht zu concentrirter Lösung heftige Hautentzündung und dadurch den Tod der Thiere verursachte.

Auch die Galle als solche ergab sich als zu diesem Zwecke ungeeignet, so dass uns nichts Anderes als die unmittelbare Einspritzung der Gallensäuren in das Blut übrig blieb, welche Operation selbstverständlich nicht mehr als ein paar Mal bei demselben Thiere vorgenommen werden kann.

Da also auf diesem Wege vorläufig keine entscheidenden Erfolge zu erhalten schienen, versuchten wir auf einem Umwege zu unserem Zweck zu gelangen, und von der Voraussetzung ausgehend, dass, falls wirklich die Ursache der Milzvergrösserung von chemischen Einflüssen abhängig sei, diese wohl in den Gallensäuren und ihrer Wirkung auf die rothen Blutkörperchen gesucht werden müsste, beschränkten wir uns auf die folgenden Untersuchungen, welche sich zur Aufgabe stellten:

1. Das Gewicht der Milz nach Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen in Vergleich mit dem Körpergewichte und den übrigen Organen zu bestimmen.

2. Die Schwankungen in der Zahl der rothen Blutkörperchen unter dem Einflusse der Unterbindung des Ductus choledochus und der Einspritzung von Gallensäuren und Rindergalle festzustellen.

3. So viel wie möglich die im Harne bei permanent unterbundenem Ductus choledochus täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen zu bestimmen.

Obwohl wir nun unseren Hauptzweck nicht erreicht haben, scheinen uns doch die erreichten Resultate der Mittheilung nicht unwürdig.

I. Die Milzvergrösserung beim Icterus des Kaninchen.

Bei 6 Kaninchen, welche die Unterbindung des Ductus choledochus kürzere oder längere Zeit überlebten, und es waren 2 darunter, welche erst 17 und 28 Tage nach der Operation verendeten,

Digitized by Google

bestimmten wir nach dem Tod das Gewicht der Milz und einiger der übrigen Organe, da ja auf eine Bestimmung der Milzvergrösserung während des Lebens durch Palpation und Percussion selbstverständlich verzichtet werden musste.

Da aus der Literatur uns keine Gewichtsbestimmung der verschiedenen Organe im Vergleich mit dem Körpergewicht bei Kaninchen bekannt war, so wurde ausserdem in einer Anzahl anderer Fälle die Gewichtsbestimmung, auf welche es hier ankam, vorgenommen.

Die Resultate dieser Wägungen haben wir in einer Tabelle zusammengestellt, wobei wir, einer bequemeren Uebersicht wegen, das Milzgewicht auf ein Kilogramm Körpergewicht reducirt haben.

Sieht man Tabelle I (s. S. 287) durch, so ergibt sich das relative Milzgewicht zum Körpergewicht als eine unter normalen Umständen in ziemlich weiten Grenzen wechselnde Grösse.

Nehmen wir die 5 ziemlich normalen Thiere, so stellt sich das niedrigste relative Milzgewicht auf 0,465 g, das höchste auf 0,693 g heraus und ergibt sich die Mittelzahl = 0,596 g; wir bemerken hierbei, dass die verschiedenen Organe immer gleich nach dem Tode des Thieres gewogen wurden, ohne dass irgend eine andere Reinigung damit stattfand, als dass wir das Blut austropfen liessen und das Organ von dem eventuell anhängenden Bindegewebe mit dem Scalpell oder der Scheere trennten.

Wenn wir nun die Fälle, in welchen der Ductus choledochus unterbunden wurde, durchnehmen, so ergibt sich in 5 von den 6 Fällen eine recht bedeutende Zunahme des Milzgewichtes; ja mit einer grossen Constanz und sehr wenig Schwankung stellt sich das relative Milzgewicht als Mittelwerth fast vollkommen auf 1,03 g heraus. Dabei muss bemerkt werden, dass in den verschiedenen Fällen die Dauer des Icterus eine ganz verschiedene war und dass schon 4 Stunden nach der Unterbindung des Choledochus die Milzvergrösserung ebenso gut anwesend war, als nach einer Dauer von 28 Tagen.

Wir können also nicht umhin, die Milzvergrösserung als ein ziemlich constantes Symptom bei Unterbindung des Ductus choledochus zu betrachten.

Ueberblicken wir noch alle die anderen Fälle, welche in unserer Tabelle I aufgezeichnet, so ergibt sich nur 2mal ein relatives Milzgewicht, welches demjenigen bei Icterus gleichkommt oder dasselbe noch überschreitet. Ein Fall bezieht sich auf eine Intoxication mit Natriumchlorat und dabei ist ja Milzvergrösserung kein seltsames Ereigniss. Der andere Fall ist dem ersten einigermaassen ähnlich,

Digitized by Google

unterscheidet sich aber sehr wesentlich darin, dass sich zur Natriumchloratintoxication ein bedeutendes Empyem hinzugesellt hatte, wodurch das Thier erlag. Dass hier das relative Milzgewicht zu 1,94 g heranwuchs, kann also kein Wunder nehmen. In allen übrigen Fällen bleibt aber dieses relative Milzgewicht sehr bedeutend unter demjenigen der 5 Fälle von Icterus; ja wenn man den Mittelwerth von allen Fällen mit Ausnahme der normalen Thiere berechnet, so stimmt 0,585 g fast vollkommen mit demjenigen der normalen Thiere (0,596 g). Dass in den Fällen von Icterus kein Fieber der Milzvergrösserung zu Grunde lag, ergibt sich aus den einzelnen Beobachtungen, welche in den Protokollen nachgeschlagen werden können.

Es stimmt also das Resultat unserer Beobachtungen ganz gut zu den oben erwähnten klinischen Ergebnissen. Um so mehr hat uns das Resultat des einen Versuches (I) befremdet, in welchem ungeachtet einer 17tägigen Lebensdauer und ungeachtet einer Uebereinstimmung in allen anderen Erscheinungen ein Milzgewicht von 0,421 g beobachtet wurde.

Eine passende Erklärung für diese so auffallende Ausnahme ist weder in der Abnahme des Körpergewichtes, weder in der Inanition, weder in den Schwankungen der Zahl der rothen Blutkörperchen zu finden. Und so wollen wir vorläufig dieses Ergebniss als in Widerspruch mit den anderen Versuchen und als einen Beweis, dass die Milzvergrösserung vorbeigehen kann oder nicht constant zu sein braucht, betrachten.

Vergleicht man das relative Milzgewicht bei Icterus nach Unterbindung des Ductus choledochus mit demjenigen nach subcutaner oder intravenöser Einverleibung von Galle oder Gallensäuren, so sieht man, dass unter diesen letzten Umständen keine Vermehrung des Milzgewichtes eintritt. Nur in einem Falle von intravenöser Injection von Gallensäuren ist eine Milzvergrösserung nicht zu verkennen (0,759 g). Diese liegt aber nur sehr wenig oberhalb der höchsten Normalzahlen und immer sehr bedeutend unter denjenigen, welche wir bei Unterbindung des Ductus choledochus durchgehends gefunden haben. Hierbei muss noch bemerkt werden, dass diese Fälle in so weit mit denjenigen, wobei der Ductus choledochus unterbunden wurde, übereinstimmten, als sowohl hier wie dort in dem Harn während der ersten Tage stets Hämoglobulin beobachtet wurde.

Noch ist zu bemerken, dass die Milzschwellung kurze Zeit nach der Unterbindung des Ductus choledochus relativ zum Gewicht der Leber am stärksten ist, wie sich aus folgender Zusammenstellung ergibt:

Digitized by Google

Dauer der Unterbindung	Milz zu Leber
4 Stunden	1 : 43
2 Tage	1 : 51
4 =	1 : 54
5 =	1 : 61

woraus hervorgeht, dass dieses relative Verhältniss in den ersten Tagen allmählich im Absinken begriffen ist, was sich nicht allein von einer Abschwellung der Milz, sondern auch von der stetigen Zunahme des Lebergewichtes durch Gallenstauung, interstitielle Wucherung u. s. w. ableiten lassen dürfte.

Auch bei der intravenösen Injection von Gallensäuren offenbart sich diese Vermehrung des Milzgewichtes relativ zum Lebergewicht deutlich (1 : 56), welche übrigens noch in zwei Fällen von Natriumchloratvergiftung (1 : 47 Nr. 20, 1 : 56 Nr. 19) und besonders bei der Pyämie (1 : 29 Nr. 27) scharf hervortritt.

Die Schlussfolgerung muss deshalb diese sein, dass die Milzvergrösserung, obgleich ein fast constantes Symptom beim experimentellen, durch permanente Unterbindung des Ductus choledochus hervorgerufenen Icterus, nicht während der ganzen Dauer der Unterbindung zu bestehen braucht.

Wo sie anwesend ist, wird sie nicht allein von den chemischen Veränderungen des Blutes unter dem Einfluss der Gallensäuren abhängig gestellt werden können, sondern wahrscheinlich auch mit den durch die Operation hervorgerufenen Circulationsstörungen in der Bauchhöhle zusammenhängen.

Diese Störungen werden selbstverständlich bei diesem experimentellen Icterus in den ersten Stunden nach der Operation am stärksten ausgesprochen sein, da ja so leicht beim Aufsuchen des Ductus choledochus die Vena portarum gezerrt wird. Allmählich werden sie aber abnehmen und unter Umständen ganz und gar verschwinden können. Ist dann zu gleicher Zeit die Aufnahme von Gallensäuren in das Blut unmöglich geworden, weil ihre Production sistirt hat (siehe Kap. III), so wird die früher angeschwollene Milz vollkommen abschwellen können.

Auf diese Art und Weise erklären wir uns das in einem unserer Versuche erhaltene Resultat, wobei, trotz permanenter Ductus choledochus-Unterbindung seit 17 Tagen, keine Vermehrung des Milzgewichtes gefunden wurde (Nr. I).

Die Lebervergrösserung, welche nach permanenter Ductus choledochus-Unterbindung beobachtet wird, ist von Gallenstauung und von einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes abhängig, die Vergrösserung der Niere von einer chronischen Entzündung dieser Organe. (Siehe die einzelnen Sectionsbefunde.)

Digitized by Google

II. Die Schwankungen der Zahl der rothen Blutkörperchen beim experimentellen Icterus des Kaninchens.

Das Zählen der rothen Blutkörperchen wurde erst in den vierziger Jahren vorgenommen; man war vor dieser Zeit nicht im Stande, die dabei erhaltenen Zahlen zu irgend einem Zwecke zu verwenden.

Besonders haben sich um diesen Punkt Vierordt, Sörensen, Welcker, Malassez u. A. verdient gemacht. Von diesen Autoren sind mehrere Methoden empfohlen, von welchen diejenige von Malassez die genauesten Resultate zu geben scheint. Diese letzte Methode wurde auch von uns befolgt und bedienten wir uns dabei des Apparates, welcher bei Zeiss in Jena nach dem Vorbild von Gowers verfertigt und durch Thoma auf die Genauigkeit seiner Resultate geprüft wurde.

Bei unseren Untersuchungen befolgten wir das folgende Verfahren. Wir liessen ein Tröpfchen des verdünnten Blutes von einem Glasstäbchen auf das centrale Plättchen fallen, hiernach wurde der Trog mit einem Deckgläschen zugedeckt und der Apparat etwa 5 Minuten sich selbst überlassen, damit sich die rothen Blutkörperchen senken könnten.

Wir bestimmten immer die in einer Oberfläche von 16 Fächern (4 horizontalen und 4 verticalen) vorhandene Zahl und diese Bestimmung wiederholten wir beim nämlichen Präparate 8 mal, so dass wir die Blutkörperchenzahl erhielten, welche sich in 144 Räumen von je 0,0025 cmm befand.

Wir untersuchten immer ein 200 mal verdünntes (zur Verdünnung wurde eine Natriumsulfatlösung von 1025 spec. Gewicht angewendet) Blut. Waren die Differenzen zwischen den Resultaten der Einzelzählungen zu gross, dann wurde das Präparat verworfen und ein neues verfertigt. Zur Einübung wurde von uns mancher Vorversuch gemacht.

Die in der Literatur vorhandenen Bestimmungen beziehen sich hauptsächlich auf den Menschen, nicht auf Kaninchen, und auch für die Verhältnisse beim Icterus des Menschen fehlen systematische Untersuchungen.

Bevor wir aber unsere diesbezüglichen Untersuchungen mittheilen, erlauben wir uns noch einige Vorbemerkungen.

Man meint gewöhnlich, dass Hünefeld der Erste gewesen ist, welcher den Einfluss der Galle auf die rothen Blutkörperchen entdeckt hat. Wickham Legg (On the Bile, Jaundice and Bilious

Digitized by Google

Diseases. 1880), dem wir die folgenden Besonderheiten entnehmen, behauptet aber, dass schon: Senac (Observations sur la nature et le traitement des maladies du foie. Paris 1813. p. 156), als er Eiter und Galle mit Blut mischte, den rothen Bestandtheil (Element) sich vermindern sah.

Auch Portal soll in Experimenten, von ihm selbst angestellt, gesehen haben, dass Galle mit Blut gemischt die rothen Blutkörperchen auflöste.

Hünefeld fand, dass Blut mit Galle gemischt augenblicklich hell wurde und dass darin die rothen Blutkörperchen sofort verschwanden.

Henle (Allgemeine Anatomie. 1841. S. 430) sagt im Gegentheil, dass Ochsengalle die einzige Substanz in der Welt ist, welche rothe Blutkörperchen zu conserviren im Stande ist, und behauptet, dass Hünefeld keine Rücksicht genommen hat auf die Concentration der Galle.

Frerichs (Klinik der Leberkrankheiten. 1858. I. Bd. S. 100) stimmt diesem Ausspruch in so weit bei, als er behauptet, dass der Inhalt der Gallenblase nicht so schnell die rothen Blutkörperchen auflöst wie destillirtes Wasser.

Die letzten Experimente Kol. Muller's bestätigen die Resultate Hünefeld's.

Kühne liess die Gallensäure direct unter dem Mikroskop auf die rothen Blutkörperchen einwirken und sah dieselben darauf verschwinden (Archiv für path. Anat. 1858. XIV. Bd.).

W. Legg bestätigt diesen Befund, findet aber die Vergleichung, es sei ein Verschwinden wie Schnee durch die Sonne, nicht zutreffend.

Um eine bessere Uebersicht über unsere Zahlen zu gewinnen, haben wir die erhaltenen Resultate in einer Tabelle zusammengefügt. Bei unseren Experimenten haben wir selbstverständlich sorgfältig auf die Temperaturschwankungen der Thiere Rücksicht genommen, da bekanntlich Fieber eine Erniedrigung der Zahlen der rothen Blutkörperchen bedingt.

Noch ist zu bemerken, dass das Blut stets der nämlichen Stelle (dem Ohre) entnommen wurde. Wir bemerken dies ausdrücklich, weil Kostjurin (Ueber die Vertheilung der rothen Blutkörperchen in den Capillargefässen der Haut. Petersburger medicin. Wochenschrift. 39) an verschiedenen Körperstellen bei demselben Thiere verschiedene Zahlen fand. So zeigte sich in seinen Untersuchungen das Blut der Supraclaviculargegend reicher an Blutkörperchen wie die Hautcapillaren der kleinen Zehe und der unteren Extremität, und

Digitized by Google

diese Unterschiede wurden um so deutlicher, je schwächer das Herz wirkte. Der Unterschied betrug von 621 300 bis 1 848 000.

Wenn wir nun unsere Tabelle II (s. S. 288—289) überblicken, dann treffen wir in Versuch I eine regelmässige Abnahme der rothen Blutkörperchen bis zum 14. Tage nach der Operation, nachher steigt die Zahl wieder regelmässig. Die allmähliche Verminderung der rothen Blutkörperchen ist nicht von einer Temperaturerhöhung des Thieres abhängig, auch kann sie nicht der langsamen Abmagerung zugeschrieben werden, da ja die Inanition an und für sich die Menge der rothen Blutkörperchen nur unbedeutend herabdrückt.

Bunzen und Sörensen fanden bei ihren Inanitionsversuchen eine Vermehrung, welche nach Nahrungsaufnahme sich wieder vermindert. (Siehe weiter Jahresbericht über Thierchemie. 1882. Brouardel's Versuche.)

Unser Versuch X stimmt mit diesem Ergebniss vollkommen, da hier, abgesehen von geringen täglichen Schwankungen, die Menge der rothen Blutkörperchen am 6. Tage der Inanition, als wir auf eine weitere Fortsetzung des Versuches verzichteten, noch keine nennenswerthe Abnahme darbot.

Vollkommen dieselben Verhältnisse wie in Versuch I finden wir in Versuch XII. Hier sehen wir wieder am 14. Tage die Zahl der rothen Blutkörperchen ihren niedrigsten Punkt erreichen, so dass sie bis um die Hälfte der normal vorhandenen verringert ist. Von da an nehmen die rothen Blutkörperchen wieder allmählich zu, so dass sie am 16. Tage fast wieder die normale Menge erreicht haben. Bei längerer Dauer des Lebens ergibt sich dann wieder eine Abnahme.

Einer sehr interessanten Erscheinung begegnen wir in den 2 obengenannten Versuchen. Es zeigt sich nämlich eine deutliche Vermehrung der Harnstoffmenge kurz vor dem Absterben des Thieres, inmitten einer fast völligen Inanition. Leider können wir diese vereinzelten Zahlen nicht verwerthen, weil wir keine täglichen Bestimmungen während der ganzen Versuchsdauer gemacht haben.

In den Versuchen II und III dagegen ist eine stetige Abnahme der Blutkörperchen kaum merkbar, wohl am 1. Tage nach der Operation, aber dann sehr bald vorübergehend. In Versuch IV ist die Abnahme besser zu sehen, hier ist die Zahl schon am 3. Tage auf die Hälfte reducirt und bleibt nun bis zum Lebensende abnehmend. Auch in dem einzigen Versuche, welchen wir bei einem Hunde angestellt haben (Versuch IX), findet sich diese stetige Abnahme.

Aus allem Vorherstehenden können wir also schliessen, dass unter dem Einflusse einer permanenten Unterbindung des Ductus choledochus, mit Ausnahme von Versuch II und III, eine stetige Abnahme der rothen Blutkörperchen in den ersten Zeiten stattfindet.

Digitized by Google

Bei den folgenden 2 Versuchen (VIII u. XIII) wurde eine wässrige Lösung von krystallisirter Galle in eine Halsvene eingespritzt. Das 1. Versuchsthier ertrug diese Injection schlecht, da es bald nach der 2. Einspritzung verendete; die rothen Blutkörperchen waren etwas, obwohl sehr wenig vermindert.

Mit dem 2. Thiere waren wir glücklicher, dieses blieb am Leben, aber die injicirte Gallensäuremenge war hier auch geringer. Die Wirkung der Gallensäure tritt hier sehr scharf hervor. Der Einfluss war so mächtig, dass schon am 2. Tage die Zahl der rothen Blutkörperchen um 2 350 000 herabgesunken war. Es waren 0,621 g krystallisirter Galle injicirt. Am 2. Tage nach der 1. Einspritzung wurden wieder 0,432 g injicirt, wonach die Zahl allmählich sank, bis am 5. Tage, als sie wieder stieg, um am 12. Tage 5 200 000 zu sein. Es lässt sich hieraus mit Rücksicht auf dasjenige, was unten darüber gesagt werden soll, schliessen, dass bei intravenöser Injection von Gallensäuren die Menge der rothen Blutkörperchen stetig abnimmt, und dass sie, nachdem die Gallensäuren mit dem Harn entfernt sind, wieder allmählich steigt.

Wo also, wie in Versuch II u. III, bei permanent unterbundenem Ductus choledochus und deutlich auftretender Hämoglobinurie dennoch die rothen Blutkörperchen nach einer anfänglichen Verminderung sehr schnell in ihrem numerischen Verhalten wieder zur Norm zurückkehren, da kann man das vielleicht so deuten, dass in diesem Falle die Gallensäureproduction sehr schnell sistirt hat. Einen stricten Beweis dafür können wir aber nicht liefern, da wir damals noch keine zuverlässige Methode zur Bestimmung der Gallensäuren im Harn zur Verfügung hatten. Jedenfalls verdient aber der Umstand Beachtung, dass in diesen beiden Fällen die Milzvergrösserung ganz prägnant vorhanden war, und dass diese also hier hauptsächlich den Circulationsstörungen in der Bauchhöhle zugeschrieben werden musste.

Wie wir schon in der Einleitung erwähnten, gab die subcutane Einspritzung von Gallensäuren kein Resultat, weil an der Einspritzungsstelle constant Entzündung auftrat. Ebensowenig gelangen die Versuche, wobei Rindergalle als solche subcutan injicirt wurde.

Dies steht im Einklang mit den von Leyden angestellten Versuchen, in welchen er die Kaninchen ohne Ausnahme nach subcutaner Einspritzung von 6 ccm einer 10 proc. Lösung von Plattner's krystallisirter Galle nach 2 oder 3 Tagen verenden sah.

Digitized by Google

III. Ueber die Bestimmung und den Nachweis der Gallensäuren im Harn beim experimentellen Icterus.

Zum Nachweis der Gallensäuren im Harn unserer Versuchsthiere bedienten wir uns in der ersten Zeit der Pettenkofer'schen Reaction. Da uns jedoch diese Methode keine hinreichende Sicherheit darbot, haben wir sie später verlassen und an ihrer Stelle mit gutem Erfolge die physiologische Reaction angewendet.

Bevor wir jedoch auf diese Methode näher eingehen, wollen wir die Pettenkofer'sche Reaction einer kurzen Besprechung unterwerfen.

Bekanntlich sind davon verschiedene Modificationen vorgeschlagen. Wir hielten uns gewöhnlich an folgendes Verfahren (Neukomm). Wir dampften eine kleine Portion des zu untersuchenden Harns in einem Porzellantiegel auf dem Wasserbade zur Trockne ein, nach Zusatz eines kleinen Körnchens Rohrzuckers. Wenn man nun einen Tropfen diluirter (1 : 5) Schwefelsäure den Wänden des Porzellantiegels entlang laufen lässt, so entsteht, im Falle der Harn Gallensäuren enthält, auf der Berührungsstelle eine violette Farbe. Aus den zahlreichen, von uns angestellten Versuchen müssen wir jedoch, wie die meisten Autoren vor uns, schliessen, dass dieses Verfahren überhaupt keine sichere Auskunft liefert. Beim normalen Harn war die Intensität der Farbe zwar etwas geringer, aber die violette Farbe fehlte nie.

Um nun alle Substanzen auszuschliessen, welche wie Albumin (Pettenkofer), Oleinsäure und gewisse Concentrationen von Cholestearin (Beneke) die Pettenkofer'sche Reaction geben, haben wir die verschiedenen Harne mit 2 bis 3 Volumina concentrirten Alkohols behandelt, ungefähr während 24 Stunden zur Absetzung eines Niederschlags von Eiweiss sich selbst überlassen, darnach filtrirt und das klare, alkoholische Extract eingedampft. Dieses Verfahren wiederholten wir etwa 2—3 mal, und nachdem wir also eine concentrirte klare alkoholische Lösung erhalten hatten, wurde Aether zugesetzt. Hierdurch entstand wiederum ein Präcipitat, welches die Gallensäuren enthalten sollte. Dieses Präcipitat wurde in Wasser gelöst und damit die Pettenkofer'sche Reaction auf die beschriebene Weise angestellt.

Gleichgültig, ob wir nun normalen oder gallensäurehaltigen Harn auf diese Weise untersuchten, die violette Farbe entstand immer.

Es folgt hieraus, dass diese Untersuchungsweise für unseren Zweck unzuverlässig war, wir mussten also versuchen, durch andere

Digitized by Google

Mittel unser Ziel zu erreichen, und wählten dazu diejenige physiologische Eigenschaft der Gallensäuren, welche eine Verlangsamung der Herzfrequenz hervorruft.

Diese Eigenschaft ist schon lange bekannt; ihre Entdeckung datirt aus den letzten 30 Jahren. Röhrig hat sich um dieselbe viele Verdienste erworben. Er war der Erste, welcher bewiesen hat, dass die Wirkung der Galle auf das Herz von den Gallensäuren, nicht vom Gallenfarbstoff oder Cholestearin abhängig ist. Er fand, dass die verlangsamende Wirkung der Gallensäuren auf das Herz nach Durchschneidung der Nervi vagi fortbesteht und sich auch am ausgeschnittenen Herz zeigt.

Wickham Legg (On the Bile, Jaundice and Bilious Diseases. 1880) applicirte eine Gallensäurelösung unmittelbar auf das blossgelegte Froschherz. Er beschreibt seine Versuche auf folgende Weise: The hear tand right vagus of a frog laid bare, the heart beating 12 in 15 seconds. The vagus was then irritated by induced electricity and the heart stood still in diastole. Three or four drops of the solution of atropia of the British Pharmacopoea were now let fall upon the heart. After five minutes the beats were 7 in 15 seconds. The right vagus was then again irritated by induced electricity with no change in the heart. After 10 minutes four drops of a 10 percent solution of bile acids were let fall upon the heart and neighbourhood. Thereupon for nearly a minute the heart beats now to 10 in 15 seconds, but directly after fell to 6 in 15 seconds, the right vagus was again irritated but no change followed. Three minutes after the beats were 5 in 15 seconds.

Er schliesst aus diesem Befund, dass die Gallensäuren nicht im Stande sind, dem Vagus die hemmende Wirkung, welche durch Atropin zerstört ist, zurück zu geben.

Wir haben die oben erwähnte Eigenschaft der Gallensäuren, welche sich selbstverständlich auch in unseren Versuchen mit Gallensäureinjection in das Blut gezeigt hat (so fanden wir in Versuch XIII bei der 1. Einspritzung am 11. Februar eine Abnahme der Frequenz von 300—100; bei Wiederholung des Versuches am 13. Februar mit einer etwas kleineren Quantität eine Abnahme von 280—184), zu deren Nachweis im Harn verwerthet und uns dabei stets des Froschherzens bedient.

Nachdem dieses in situ blossgelegt war, applicirten wir darauf ein Tröpfchen einer 1 proc. Lösung von Atropinum sulfuricum, um jede hemmende Wirkung der Vagi auszuschliessen und liessen dann die zu untersuchende Flüssigkeit auf das Herz tropfen. [1])

1) Einige Male haben wir auch, nach Steiner's Vorschlägen, die hintere Fläche des Herzens mit den Gallensäuren in Berührung gebracht, nachdem zuvor die Vena abdominalis unterbunden war; bisweilen auch das Rückenmark vor dem

Digitized by Google

Aus einer Reihe Vorversuche, deren Mittheilung in extenso uns überflüssig scheint, und wobei krystallisirte Galle sowohl wie tauro- und glykocholsaures Natron auf das Froschherz applicirt wurde, ergab sich nun in Uebereinstimmung mit den Resultaten früherer Forscher Folgendes: Die Wirkung der Gallensäuren auf das Froschherz ist nach Einwirkung von Atropin eine charakteristische; es entstehen nämlich Abnahme der Frequenz, Wurmbewegungen, eine ausgedehnte Diastole, eine unvollkommene Systole und eine in 2 Perioden getheilte Diastole, ferner zuweilen ein Einsinken der vorderen Wand des Ventrikels.

Dieser Symptomencomplex, welchen wir immer bald weniger, bald mehr ausgeprägt beobachteten, tritt immer sofort oder 1 oder 2 Minuten nach der Application auf.

Da es uns darauf ankam, diese Wirkung zur annähernden quantitativen Bestimmung zu verwerthen, so machten wir mehrere Versuche mit Lösungen von verschiedenen Concentrationsgraden. Es lag uns dabei besonders ob, die unterste Grenze, d. h. die geringste Concentration zu finden, bei welcher die Gallensäuren noch eine unverkennbare Wirkung äusserten. Als solche ergab sich für das glykocholsaure Natron eine 2proc. Lösung. Auch für die krystallisirte Ochsengalle stellte sich ungefähr dieselbe Concentration (1,8 Proc.) als dieselbe Grenze heraus. Es schien also möglich, durch passende Verdünnungen des zu untersuchenden Harnextractes und durch Vergleichungen der Intensität und der Schnelligkeit seiner Wirkung mit denjenigen genau titrirter Gallensäurelösungen die täglich ausgeschiedenen Gallensäuren annähernd zu schätzen.

Bevor wir nun zur Prüfung der Harnextracte schritten, welche auf die früher angegebene Weise durch wiederholte Fällung mit Alkohol und mit Aether gewonnen wurden, mussten wir erst noch die Ueberzeugung gewinnen, dass in denselben keine anderen Harnbestandtheile als die Gallensäuren enthalten waren, welche die beschriebene Wirkung auf das Herz ausübten.

Diese Ueberzeugung war bald erworben, da weder die wässrige Lösung des durch Aether aus dem alkoholischen Extract erhaltenen Niederschlages von normalem Harn des Kaninchens, noch Harnstoff irgend welche Wirkung auf das normale Froschherz äusserten.

Wir lassen nun unsere in den Experimenten VII, XII und XIII auf diese Weise angestellten Untersuchungen folgen.

Anstellen der Versuche zerstört. Wenn wir aber das in situ blossgelegte Herz gleich atropinisirten, waren die Resultate so befriedigend, dass wir zu keiner umständlichen Methode zu greifen uns genöthigt sahen.

Digitized by Google

Versuchsthier VII. Injection von Gallensäuren in das Blut.

Urinextract des Tages vor der Operation.

Aus 200 ccm wurden 3 ccm Extract gewonnen. Nachdem 2 Tropfen auf das Froschherz (33 Contractionen in der Minute) applicirt sind, steht es während 5 Secunden still, dann folgen einige unvollkommene Contractionen und darauf normale Frequenz und Contractionsweise. Keine Spur von Gallensäurewirkung.

Urinextract des 1. Tages nach der Injection von 910 mg krystallisirter Galle. Totale Harnmenge 275 ccm. Aus 20 ccm Harn 1 ccm Extract. Nach der Application eines Tropfens auf das Froschherz (31 Contractionen) entstehen einzelne langdauernde Diastolen, auf welche Wurmbewegungen folgen; hierauf wieder normale Frequenz, allein die Herzwirkung ist nicht vollkommen. 4 Uhr 58 Min. 32 Contractionen. 2 Tropfen. 5 Uhr. Der breitere Theil des Ventrikels sinkt am Ende der Diastole und im Anfang der Systole ein. Die Diastole findet in 2 Perioden statt und ist verzögert, die Systole des Atriums ist unvollkommen. 5 Uhr 5 Min. 2 Tropfen. 16 Contractionen. Die Systole des Atriums ist äusserst unvollkommen; Ventrikel wie oben, jedoch noch langsamer in Diastole gelangend und länger darin verweilend. 5 Uhr 9 Min. ein Tropfen Atropinlösung (1 proc.). Systole und Diastole sind nun wieder vollkommen und normal. Frequenz 16. 5 Uhr 12 Min. 8 oder 10 Contractionen; diastolischer Stillstand von 4—6 Secunden. 5 Uhr 16 Min. 1 Tropfen Atropinlösung. Es bleiben 10 Contractionen. Also unzweifelhaft starke Gallensäurewirkung.

Das Extract wurde 10 mal verdünnt.

Frosch. Herzfrequenz 30. 1 Tropfen vermindert die Frequenz nicht. Diastole des Ventrikels in 2 Perioden; etwas Peristaltisches in den Contractionen. Ein neuer Tropfen verstärkt noch diese Wirkung; die Frequenz bleibt jedoch die nämliche. Eine Andeutung also von Gallensäurewirkung.

Das 10fache verdünnte Extract wird bis zur Hälfte eingedampft, also 5fache Verdünnung. Direct nach Berührung geringe peristaltische Diastole und Systole des Ventrikels. Frequenz die nämliche. Auch nach 5 Minuten keine Verlangsamung. Auch hier also nur eine Andeutung von Gallensäurewirkung. Das Harnextract ist höchst wahrscheinlich mit einer 4—5 proc. Glykocholsäurelösung gleichzustellen. Setzen wir 4 Proc., so würde nach der Gleichung $20 : 0{,}04 = 275 : x$ der Harn 0,550 g Glykocholsäure enthalten haben.

Versuchsthier XII. Unterbindung des Ductus choledochus.

Urinextract des Tages vor der Operation aus 200 ccm 1,6 ccm. Dies wurde auf das Herz zweier Frösche ohne jeden Erfolg applicirt. 1. Tag nach der Operation am 8. Februar (s. S. 38): Totale Harnmenge 70 ccm. Aus 20 ccm wurde 1 ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz 33.

3 Uhr 6 Min. 2 Tropfen Atropinlösung. 3 Uhr 7 Min. 33 Contractionen. 3 Uhr 9 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 10 Min. 28 Contractionen, es entsteht eine Falte in der Ventrikelwand bei der Diastole. 3 Uhr 11 Min. Systole und Diastole in 2 Perioden; 3 Uhr 12 Min. 25 Contractionen. 3 Uhr 14 Min. 24 Contractionen. 3 Uhr 25 Min. 24 Con-

Digitized by Google

tractionen. 3 Uhr 29 Min. 28 Contractionen, die Wirkung geht vorüber. 3 Uhr 42 Min. 28 Contractionen, noch Spuren einer Wirkung anwesend. 3 Uhr 55 Min. 30 normale Contractionen, schnell verlaufend.

Die Wirkung ist ungefähr zu vergleichen mit derjenigen einer 3- oder 4 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das Extract wird einmal diluirt und wieder geprüft.

Frosch. Herzfrequenz 32.

3 Uhr 58 Min. 2 Tropfen Atropinlösung. 3 Uhr 59 Min. 34 Contractionen. 4 Uhr 2 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 4 Min. 28 Contractionen. Systole und Diastole unvollkommen. Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 7 Min. 26 Contractionen, letztere sind deutlicher. 4 Uhr 17 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 20 Min. Die Wirkung ist beinahe vorüber. Sie gleicht einer 2 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das einmal diluirte Extract wird noch einmal geprüft.

Frosch. Herzfrequenz 34 nach Einwirkung von Atropin. 5 Uhr 31 Min. 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 32 Min. 34 Contractionen, Spur von Wirkung, 2 Perioden. 5 Uhr 33 Min. 31 Contractionen. 5 Uhr 34 Min. 29 Contractionen. 5 Uhr 36 Min. 28 Contractionen, deutlich 2 Perioden. 5 Uhr 38 Min. 30 Contractionen, etwas weniger. 5 Uhr 45 Min. nur eine Spur. 5 Uhr 51 Min. 34 Contractionen, die Wirkung ist aufgehoben.

Das Extract wird nun 3 mal verdünnt.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 34 Contractionen. 4 Uhr 55 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 56 Min. 30 Contractionen. 5 Uhr 28 Min. Spur von Wirkung. 5 Uhr 50 Min. das Nämliche. Schätzt man also den Gehalt des aus 20 ccm Harn gewonnenen Extractes auf 3 Proc., so würde in den 70 ccm Harn so viel Gallensäure enthalten gewesen sein, als mit $(20 : 0{,}03 = 70 : x) \pm 0{,}105$ g Glykocholsäure übereinstimmt.

2. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 43 ccm. Aus 20 ccm 3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 34. 3 Uhr 32 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 33 Min. 34 Contractionen. Diastole nicht vollkommen. 3 Uhr 38 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr 38,5 Min. Diastole in 2 Perioden. 3 Uhr 39 Min. 27 Contractionen. 3 Uhr 40 Min. 26 Contractionen. 3 Uhr 43 Min. 25 Contractionen. 3 Uhr 54 Min. 30 Contractionen; nur noch eine Spur von Wirkung.

Die Wirkung gleicht ungefähr einer 2- oder 3 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron.

Das Extract wurde auf die Hälfte eingedampft.

Frosch. Nach Einwirkung von Atropin ist die Herzfrequenz 30. 2 Uhr 9 Min. 1 Tropfen Extract. 2 Uhr 11 Min. 26 Contractionen; zuweilen Diastole deutlich in 2 Perioden. 2 Uhr 14 Min. 1 Tropfen. 2 Uhr 14,5 Min. sehr starke Wirkung. 2 Uhr 16 Min. 20 Contractionen. 2 Uhr 30 Min. 20 Contractionen. 2 Uhr 45 Min. 26 Contractionen; die Wirkung ist etwas vermindert. 3 Uhr 15 Min. 30 Contractionen, Wirkung schwach. 3 Uhr 25 Min. 30 Contractionen, Wirkung aufgehoben.

Schätzt man also den Gehalt an Gallensäuren des auf seine Herzwirkung untersuchten Extractes auf $2^1/_2$ Proc., so würde der Harn des 2. Tages $(20 : 3 \times 0{,}025 = 43 : x)$ 0,161 g Glykocholsäure enthalten haben.

Digitized by Google

3. Tag nach der Operation 10. Februar. Totale Harnmenge = 14 ccm. Aus 10 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz 38 nach Einwirkung von Atropin. 4 Uhr 3 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 5 Min. keine Veränderung. 4 Uhr 6 Min. 32 Contractionen. 4 Uhr 8 Min. 2 Tropfen. 4 Uhr 11 Min. 32 Contractionen, Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 12 Min. 30 Contractionen, Wirkung etwas deutlicher. 4 Uhr 15 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 25 Min. 30 Contractionen, normal. Die Wirkung ist etwas schwächer als diejenige einer 2 proc. Lösung von Glykocholsäurenatron. Schätzt man sie auf 2 Proc., so würde der Harn des 3. Tages (10 : 0,02 = 14 : x) 0,028 Glykocholsäure enthalten haben.

4. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 52 ccm. Aus 20 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Es entsteht eine starke Verlangsamung von 32 auf 20 Contractionen nach 2 Tropfen Extract. Die Diastole ist sehr unvollkommen; bisweilen Stillstand in der Diastole, wonach noch eine kleine diastolische Nachbewegung und dann plötzlich Systole. Nach 12 Minuten ist die Wirkung aufgehoben. Die nämliche Lösung äussert bei einem anderen Frosch starke Wirkung, nämlich Verlangsamung von 36 auf 16, sehr unvollkommene Contractionen, Wurmbewegungen u. s. w. 2 Tropfen einer 1 proc. Atropinlösung heben die Wirkung ganz auf, ein neuer Tropfen Extract erniedrigt jedoch die Frequenz wieder bis auf 24. Eine Verdünnung des Extractes hat keine Wirkung.

Obgleich die Schätzung hier Schwierigkeiten macht, so darf man den Gehalt des Extractes bestimmt nicht niedriger wie 3 Proc. setzen, so dass also (20 : 0,03 = 52 : x) der Harn 0,078 g Glykocholsäure enthalten haben würde.

5. Tag nach der Operation am 12. Februar. Totale Harnmenge 65 ccm. Aus 20 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Einwirkung von Atropin 36. 4 Uhr 21 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 24 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 25 Min. 28 Contractionen. Diastole in 2 Perioden (Wirkung nicht stark). 4 Uhr 36 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 39 Min. 24 Contractionen. 4 Uhr 48 Min. 24 Contractionen.

Die Lösung wurde eingedampft bis auf die Hälfte.

Frosch. Nach Einwirkung von Atropin ist die Herzfrequenz 28. 4 Uhr 40 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 43 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 44 Min. 26 Contractionen. Diastole in 2 Perioden. 4 Uhr 45 Min. 24 Contractionen.

Da Wurmbewegungen hier ganz fehlen, so liegt der Gehalt des Extractes bestimmt unterhalb 2 Proc. Stellt man ihn auf 1 Proc., was vielleicht noch zu hoch ist, so würde der Harn (20 : 0,01 = 65 : x) ± 0,032 Glykocholsäure enthalten haben.

6. Tag nach der Operation, 13. Februar. Totale Harnmenge 10 ccm. Aus 10 ccm wurde 1/2 ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz 34 nach Einwirkung von Atropin. 4 Uhr

Digitized by Google

20 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 23 Min. 32 Contractionen, normal. 4 Uhr 25 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 35 Min. 28—30 Contractionen.

Von Gallensäurewirkung also nur noch eine Spur. Schätzung unmöglich.

8. Tag nach der Operation. Totale Harnmenge 110 ccm. Aus 40 ccm 2 ccm.

Frosch. Herzfrequenz 32 nach Atropin. 3 Uhr 49 Min. 2 Tropfen Extract. 3 Uhr. 53 Min. 26 Contractionen. 3 Uhr 56 Min. 24 Contractionen. Spur von Wirkung (2 Perioden). 4 Uhr 1 Min. 26 Contractionen. 4 Uhr 4 Min. 24 Contractionen. 4 Uhr 16 Min. 26 Contractionen.

Von Gallensäurewirkung bemerkt man nur noch eine Spur.

11. Tag nach der Operation, 18. Februar. Totale Harnmenge 50 ccm. Aus 20 ccm 2 ccm.

Frosch. Nach Atropineinwirkung 24 Contractionen. 5 Uhr 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 3 Min. 24 Contractionen, normal. 5 Uhr 6 Min. 20 Contractionen, normal, keine Wirkung.

Frosch. 28 Contractionen. 3 Uhr 45 Min. 2 Tropfen des nämlichen Extractes. 3 Uhr 47 Min. 24 Contractionen, normal. 4 Uhr 10 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 15 Min. 24—26, normal.

Im Extract sind also keine Gallensäuren mehr nachweisbar.

18. Tag nach der Operation, 25. Februar. Totale Harnmenge 15 ccm. Aus 10 ccm 1 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropineinwirkung 34. 4 Uhr 56 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 58 Min. 28 Contractionen. Diastole in 2 Perioden. 5 Uhr 28 Contractionen. 5 Uhr 27 Min. 28 Contractionen. Die Wirkung nimmt ab.

Also vielleicht eine Spur von Gallensäuren, obgleich sich mit Bestimmtheit nichts aussagen lässt.

21. Tag, 28. Februar. Totale Harnmenge 60 ccm. Aus 20 ccm 1,2 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz 30. 4 Uhr 55 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 58 Min. 28 Contractionen, normal. 5 Uhr 1 Min. 28 Contractionen. 5 Uhr 6 Min. 28 Contractionen, normal.

Gallensäuren also bestimmt abwesend.

Versuchsthier XIII. Injection von Gallensäure in das Blut.

Urinextract des Tages vor der Operation. Aus 200 ccm normalen Harns 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 28. Eine halbe Stunde nachdem 2 Tropfen Extract applicirt waren, findet keine Veränderung statt. Ebensowenig nach 2 neuen Tropfen.

I. Urinextract am Tage nach der Injection von 0,621 g krystallisirter Galle. Totale Harnmenge 64 ccm. Aus 20 ccm 1,2 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 44. 5 Uhr 2 Min. 2 Tropfen Extract. 5 Uhr 3 Min. 32 Contractionen. Diastole und Systole des Ventrikels und des Atriums in 2 Perioden, Wurmbewegungen. 5 Uhr 27 Min. 26 Contractionen. 5 Uhr 29 Min. 24 Contractionen.

Digitized by Google

Also ganz deutliche Gallensäurewirkung mit einer ± 5 proc. Lösung gleich zu stellen. Der Harn würde also (20 : 0,06 = 64 : x) 0,192 Glykocholsäure enthalten haben.

II. Urinextract am 1. Tage nach der 2. Einspritzung (0,432 g krystallisirte Galle). Totale Harnmenge 63 ccm. Aus 20 ccm 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 28. 4 Uhr 22 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 23 Min. Diastole und Systole in 2 Perioden. 4 Uhr 25 Min. 20 Contractionen, noch stärker. 4 Uhr 38 Min. 18 Contractionen. 4 Uhr 42 Min. 14 Contractionen. 4 Uhr 53 Min. 15 Contractionen. 5 Uhr 5 Min. 16 Contractionen.

Das Extract wurde 5 mal verdünnt.

Frosch. Nach Atropin 34 Herzcontractionen. 4 Uhr 54 Min. 2 Tropfen. 4 Uhr 59 Min. 30. Spur von Wirkung. 5 Uhr 1 Min. 2 Tropfen, keine Veränderung. Bei einem anderen Frosch hat das verdünnte Extract eine sehr geringe Wirkung. Das 10fach verdünnte Extract hat gar keine Wirkung.

Also haben wir eine ganz eminente Wirkung des 1. Extractes gleichzustellen mit einer ± 5 proc. Lösung. Der Harn würde also (20 : 0,065 = 63 : x) 0,245 g Glykocholsäure enthalten haben.

III. Urinextract am 2. Tage nach der 2. Einspritzung. Totale Harnmenge 33 ccm. Aus 20 ccm 1,3 ccm Extract.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 36. 2 Tropfen des Extractes haben keine Wirkung, wohl aber die 2 folgenden. Erniedrigung bis 16 Contractionen; später wieder Steigerung bis 20 Contractionen; sehr unregelmässige schlechte Herzwirkung; äusserst langsame Systole und Diastole. 15 Minuten später 22 Contractionen; 7 Minuten darnach Diastole in 2 Perioden, aber regelmässig. Bei einem anderen Frosch sahen wir die nämlichen Erscheinungen, welche 15 Minuten fortdauerten. Die Frequenz wurde von 36 auf 26 gebracht. Die Wirkung ist annähernd diejenige einer ± 2 proc. Lösung. Der Harn würde also (20 : 0,026 = 33 : x) ± 0,043 Glykocholsäure enthalten haben.

IV. Urinextract am 3. Tage nach der 2. Einspritzung, 16. Februar. Totale Harnmenge 115 ccm. Aus 50 ccm wurde 1,2 ccm Extract gewonnen.

Frosch. Herzfrequenz nach Atropin 30. 4 Uhr 24 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 26 Min. 28 Contractionen. 4 Uhr 29 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 29,5 Min. 2 Tropfen Extract. 4 Uhr 31,5 Min. 30 Contractionen. 4 Uhr 45 Min. 32 Contractionen. 2 Tropfen (bis auf die Hälfte eingedampft). 5 Uhr 32 Contractionen.

Es sind also keine Gallensäuren mehr im Harn enthalten. Die Urinextracte der nächsten Tage äussern ebensowenig einige Wirkung.

Ueberblicken wir diese Versuche, so zeigt sich, dass nach Injection von krystallisirter Galle in das Blut diese sich in ziemlich bedeutender Menge im Harn vorfindet, dass weiter die Ausscheidung der injicirten Gallensäure mit dem Harn in 2 mal 24 Stunden fast ganz abgelaufen ist.

Aus Versuch XIII kann man dabei zu gleicher Zeit entnehmen, dass gleichzeitig mit dem Verschwinden der Gallensäuren aus dem Harn die

Digitized by Google

Zahl der rothen Blutkörperchen wieder ansteigt (siehe Tabelle II, S. 288 und 289).

Der Versuch XII mit Unterbindung des Ductus choledochus zeigt uns folgende ganz approximative Werthe für die Gallensäureausscheidung.

Vor der Operation	Gallensäure (Glykochols.)	Zahl d. r. Blutkörperchen
=	0	6650000
Nach der Operation	1. Tag ± 0,105 g	6450000
=	2. = ± 0,161 =	
=	3. = ± 0,028 =	
=	4. = ± 0,078 =	4900000
=	5. = ± 0,032 =	
=	6. = Spuren	
=	8. = =	
=	9. =	4400000
=	11. = 0	
=	14. =	3900000
=	16. = ?	5800000
=	21. = 0	
=	22. =	5525000

Wir haben neben die approximative Gallensäureausscheidung auch die Blutkörperchenzählungen gestellt, damit man ersehen kann, wie hier in den ersten Tagen bei deutlicher Gallensäureausscheidung die Zahl der rothen Blutkörperchen abnimmt, und um zu gleicher Zeit zu sehen, wie mit der aufgehobenen Gallensäureausscheidung auch die Zahl der rothen Blutkörperchen wieder, wenn auch nicht ganz regelmässig, ansteigt.

Zum Schluss können wir also auf Grund dieser Untersuchungen behaupten:

1. Dass aus dem normalen Harn von Kaninchen durch Behandlung mit Alkohol und Aether sich keine Substanz gewinnen lässt, welche die Wirkung von Gallensäure auf das Froschherz äussert.

2. Dass aus dem Harn von Kaninchen, bei welchen Gallensäuren intravenös einverleibt werden, sich ziemlich grosse Mengen Gallensäuren gewinnen lassen, welche sich als solche auf das Froschherz documentiren.

3. Dass im Harn von Kaninchen, bei welchen der Ductus choledochus unterbunden ist, sich in den ersten 6 Tagen deutlich auf das Froschherz wirkende Gallensäuren in ziemlich grosser Menge nachweisen lassen, während nach dieser Zeit das Extract des Harnes nur unbedeutend auf das Froschherz wirkt, so dass die Gallensäuren alsdann in demselben fehlen oder bis zu einem sehr kleinen Minimum vermindert sind.

In Zusammenhang mit der Aufnahme von Gallensäuren in das Blut steht endlich wahrscheinlich die Erscheinung, dass nach jeder Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen sich im Harn Hämoglobin findet.

Diese Substanz verschwindet aber gewöhnlich schon am 2. oder 3. Tage, worauf meistens bis ans Ende des Lebens Eiweiss im Harn aufgefunden wurde, welches anfänglich vollkommen durch Magnesiumsulfat niedergeschlagen werden konnte, also sich als fast identisch mit Serumglobulin ergab.

Digitized by Google

Tabelle I.

Gewichtsverhältnisse einiger Organe beim Kaninchen.

	Todesursache:	Körpergewicht	Gewicht in Gramm				Dasselbe reducirt auf 1 kg Körpergewicht beträgt				Bemerkungen
			der Milz	des Herzens	der Niere	der Leber	Milz	Herz	Niere	Leber	
1.	Normales Thier getödtet.	1800	0,830	3,42	9,43	84,5	0,465	1,9	5,23	46,94	
2.	"	2000	1,310	5,143	13,525	70,91	0,65	2,57	6,76	35,45	
3.	"	1180	0,590	6,07	13,07	61,8	0,5	5,14	11,07	52,37	
4.	"	1600	1,112	5,4	13,7	89,47	0,695	3,5	8,56	55,9	
5.	"	1895	1,28	5,06	16,33	145,42	0,675	2,67	8,61	76,51	
6.	Unterbindung des Ductus choledochus.	1025	0,432		16,6	67,6	0,421		16,19	65,95	Lebte 17 Tage. Vers. I.
7.	"	1125	1,145		11,4	70	1,017		10,13	62,22	" 5 " " II.
8.	"	1825	2,009		17,4	104,9	1,108		9,53	57,48	" 2 " " III.
9.	"	1835	1,821	5,945	27,81	99,5	0,992	3,24	15,19	54,24	" 4 " " IV.
10.	"	1185	1,19	5,2	15,25	68,1	1,004	4,39	12,87	57,47	" 28 " " XII.
11.	"	1825	1,9	4,16	14,845	81,8	1,041	2,207	8,13	44,82	Verendete nach 4 Stunden an Magenblutung.
12.	Einspritzung von Gallensäuren in eine Vena.	1600	1,215	5,35	11,8	68	0,759	3,34	7,375	42,5	Lebte 2 Tage. Vers. VII.
13.	" subcutan.	2100	0,935	6,005	13,325	68,5	0,445	2,85	6,345	32,61	" einige Stunden.
14.	"	1950	1,032	5,847	12,352	73,7	0,529	2,99	6,33	37,78	" 3 Tage. Vers. VI.
15.	Ochsengalle subcutan.	1950	0,747	7,807	12,707	68,9	0,382	4,003	6,51	35,33	" 2 " " VIII.
16.	Intoxication mit Natriumchlorat.	1525	0,985		14	83	0,645		9,18	54,42	Dauer des Versuches: 1 Tag.
17.	"	1625	0,655	4,2	12,93	60	0,403	2,52	7,95	36,30	" " " $2^1/_2$ Tage.
18.	"	1600	0,61	5,4	14,15	72,04	0,381	3,31	8,84	45,02	" " " 3 "
19.	"	1800	1,215	5,35	11,8	68	0,675	2,97	6,55	37,77	" " " 8 "
20.	"	1300	1,304	4,944	12,004	62	1,003	3,8	9,23	47,69	17 Tage Milchfütterung, nach 3 Tagen 3 g $NaClO_2$.
22.	"	1800	0,9	7,21	13,7	54	0,5	4,05	7,61	30	Acute Intoxication nach früherer chron.
23.	"	2075	1,1	6,112	15,37	96	0,53	2,95	7,47	46,21	
21.	"	1800	1,4	6,77	15,48	86,7	0,77	3,76	8,6	48,16	Perforat. des Oesoph.
24.	Inanition.	800	0,18	4,68	10,96	37,5	0,225	5,85	13,7	46,87	Nach Na-Hypophosphitgebrauch.
25.	Septicämie.	900	0,34	3,8	11,9	39,65	0,377	4,22	13,22	44,05	
26.	Peritonitis.	1835	0,5	6,37	12,63	67,8	0,272	3,47	6,88	36,51	Nach Gallenfisteloper.
27.	Empyem.	1850	3,537	8,957	16,867	105,4	1,911	4,85	9,11	56,75	Nach Natriumchloratintox.
28.	Durchtrennung d. N. ischiad.	1200	0,5	4,88	12,46	40,1	0,416	4,06	10,38	33,4	Suppuration.
29.	Inanition.	1600	0,51	7,82	10,26	58,3	0,312	4,88	6,41	36,44	Während 17 Tagen.

Digitized by Google

Tabelle

Uebersicht über die Schwankungen der Blutkörperchen- Unterbindung des

	I.				II.			III.		
	Zahl der roth. Blutkörperchen	Harnstoff in 24 Stunden	Körpergewicht	Temperatur	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur
Normal	4725000	3,25	1900	39°	6240000	1550	40,5°	5205000	2200	40,4°
4 Stunden n. d. Oper.								5040000		
1. Tag	4020000			38,6°	6090000	1450	39,5°	4450000	1850	37,8°
2. "	4150000	2,94	1800	38,8°	6355000	1400	38,2°	5040000	1825	34,5°
3. "	3540000	2,852	1700	38,9°	6500000	1350	38,2°			
4. "	3600000	2,16	1625	39,1°						
5. "	3050000	2,379	1600	39°						
6. "	2900000	2,464	1450	39°						
7. "	2960000		1425	38,7°						
8. "	2805000		1400	38,7°						
9. "	2685000		1350	38,6°						
10. "	2390000		1325	39°						
11. "	2180000		1300	38,6°						
12. "	2030000	2,128	1250	39°						
13. "	2040000		1200	38,5°						
14. "	2190000	3,536	1150	38,2°						
15. "	2300000		1050	38,3°						
16. "	2650000		1025	38°						
18. "										
22. "										
26. "										
30. "										

	VII. Einspritzung von Gallensäuren in eine Vene			XIII wie VII.			VI. Sab
	Zahl der roth. Blutkörperchen	Temperatur	Körpergewicht	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Zahl der roth. Blutkörperch
Normal	6250000	39,5°	1725	6650000	1750	38,8°	649000
1. Tag	6100000	39,7°	1610	4300000	1550	38°	
2. "					1500	38,3°	576500
3. "				3250000	1475	38,2°	
4. "					1475	38,3°	
5. "				3550000	1475	38,5°	
6. "							
11. "				4800000	1400	38,6°	
12. "				5200000	1400	38,4°	

Digitized by Google

II.

zahl in 1 cmm Blut u. s. w. bei den Versuchsthieren.

Ductus choledochus.

IV.			XII.				IX. Hündin		
Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Harnstoff in 24 Stunden	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur	Zahl der roth. Blutkörperchen	Körpergewicht	Temperatur
6075000	2010	40°		6650000	2100	38,9°	6850000	3800	40,3°
4580000									
4865000	1950	38,5°		6450000	1950	39°		3675	40,4°
3250000	1860	38,2°			1925	38,8°		3600	40,2°
	1835	37,9°			1900	38,5°	4705000	3550	40,1°
				4900000	1900	39,6°		3250	39°
					1900	40,5°	4805000	3200	38,8°
					1900	39,8°			
					1900	39,9°			
					1700	40°			
					1600	39°			
				4400000					
				3900000	1375	39,5°			
					1500	39°			
			23. u. 24. Tag zusammen	5800000	1425	38°			
			3,737 g	5550000	1375	39°			
			25. Tag 2,64	5250000	1450	38,8°			
			29. „ 6,9	4950000	1400	38,1°			
			2,352	4800000	1250	38,3°			

cutan Gallensäuren			VIII. Ochsengalle subcut.			X. Inanition		
Körpergewicht	Temperatur	Harnstoff in 24 Stunden	Zahl der roth. Blutkörperchen	Temperatur	Körpergewicht	Zahl der roth. Blutkörperchen	Temperatur	Körpergewicht
2400	40°	1,87	6850000	38,6°	2175	6300000	39°	1925
	41,2°	4,86	6400000	38,9°	2050	5750000	38°	1775
	40,3°					6150000	38°	1675
						5750000	37,8°	1600
						6025000	37,6°	1350
						6450000	37,6°	1300

Digitized by Google

XV.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

55. Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Askariden.

Von

W. v. Schroeder.

Bei Gelegenheit von Versuchen, welche ich über die Wirkung von Pelletierin auf Bandwürmer anstellte, untersuchte ich auch das Verhalten von Askariden diesem Gifte gegenüber und fiel es mir auf, wie wenig dasselbe den Lebensprocess letzterer Thiere zu beeinflussen im Stande ist. Dies führte mich dann zu Versuchen, in denen ich die Wirkung einer ganzen Reihe von Giften auf Askariden der Untersuchung unterzog. Küchenmeister[1]) war wohl der Erste, welcher durch Vergiftungsversuche, die er an Darmparasiten, welche sich in Lösungen befanden, anstellte, eine rationelle Basis für die therapeutischen Ansichten über die Wirkung der Anthelminthica zu gewinnen suchte. Aber selbst unabhängig von diesem Ziele werden systematisch durchgeführte pharmakologische Versuche an derartigen niederen Thieren Interesse beanspruchen dürfen und zu mancher Frage über den Lebensprocess derselben Anregung bringen können. Die Versuche von Küchenmeister sind fast alle mit sehr complicirten Gemengen von Substanzen ausgeführt worden. Er benutzte meist Infuse, Extracte etc. und lassen sich seine Versuche, da nur ausnahmsweise die Menge des angewandten Giftes angegeben ist, kaum mehr verwerthen. — Ich habe meine Versuche anfangs an Ascaris mystax, die im Darme der Katze vorkommt, angestellt. Später habe ich ausschliesslich Ascaris lumbricoides benutzt, die im Schweine sich findet und aus dem Schlachthause leicht in reichlicher Menge erhalten werden konnte. Diese Ascarisart beansprucht, da

1) Archiv f. physiolog. Heilkunde. Bd. X. S. 630. 1851.

Digitized by Google

sie auch die im Menschen vorkommende ist, ein besonderes Interesse. Es ist zwar die Identität des Menschenspulwurmes mit dem des Schweines von manchen Seiten bestritten, von Leuckart und Schneider[1]) aber aufrecht erhalten. — In Wasser lassen sich die Askariden nicht längere Zeit in normalem Zustande erhalten, da sie zu quellen scheinen, dicker und steifer werden und an Lebhaftigkeit der Bewegungen bald einbüssen. Um diesem Uebelstande abzuhelfen, hatte Küchenmeister die Thiere in verdünnte Hühnereiweisslösung gesetzt, in welcher sich dieselben bei 25° mehrere Täge gut erhielten. In meinen Versuchen habe ich die von Bunge[2]) angegebene Salzlösung verwandt, die 1 Proc. Kochsalz und 0,1 Proc. kohlensaures Natron enthält, und kann deren von Bunge angeführte Vorzüge durchaus bestätigen. Die Bechergläser, welche die Salzlösung mit den Askariden enthielten, wurden in einem Brütofen bei 37—38° aufbewahrt. Küchenmeister hat meist die Temperatur von 25° eingehalten. Man überzeugt sich aber leicht, dass die Bewegungen der Thiere lebhafter und kraftvoller sind, wenn die Temperatur der Salzlösung der Körpertemperatur ihres Wirthes entspricht. Die Empfindlichkeit der Askariden gegen Temperaturschwankungen ist nicht auffallend, denn unter allen Thieren sind ja diejenigen, denen das Innere eines warmblütigen Thieres als Wohnsitz dient, den geringsten Temperaturveränderungen in ihrem Leben ausgesetzt. Die Askariden sind zwar im Stande, auch Temperaturen von ca. 20°. mehrere Stunden zu ertragen, aber Intensität und Häufigkeit ihrer Bewegungen lassen hierbei bedeutend nach und sie sind ersichtlich in ihrem Lebensprocess geschädigt. Die Askariden der Katze wurden unmittelbar nach dem Tode des Thieres in die erwärmte Salzlösung gebracht. Die Schweinsaskariden wurden gleich im Schlachthaus in warme Salzlösung gesetzt und möglichst vor Abkühlung geschützt ins Laboratorium transportirt.

Die Lebenserscheinungen der Askariden, welche sich bei den Versuchen wahrnehmen lassen, bestehen in den Bewegungen, welche die Thiere, solange ihr Verhalten ein normales ist, fast ununterbrochen ausführen. In dem Maasse, als Schädlichkeiten auf sie einwirken und sie erkranken, werden die Bewegungen träger und kraftloser. Wenn schliesslich ihre Lebenskraft sehr erschöpft ist, finden nur Lageveränderungen der beiden Enden statt. Doch auch dann noch, wenn jede spontane Bewegung erloschen ist, ist das Thier noch

1) Nematoden. S. 37.
2) Zeitschrift f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 48.

Digitized by Google

nicht todt, denn hinreichend starke Reize rufen oft stundenlang noch reflectorische Bewegungen hervor. Küchenmeister wandte als Reiz, um sich von etwa noch vorhandenem Leben zu überzeugen, Elektricität an. Ich habe der Wärme den Vorzug gegeben. Es wurde über einer kleinen Flamme eine Stelle des Bodens des Becherglases und zwar dort, wo die Ascaris direct denselben berührte, erwärmt. Dieser Reiz genügte stets, um Bewegungen zu erzeugen, wenn noch Leben vorhanden war. Anderenfalls liess sich auch durch den elektrischen Strom oder mechanische Insulte keine Bewegung hervorrufen. — Wenn es als Regel gelten kann, dass durch schädigende Einflüsse die Bewegungen der Askariden seltener und schwächer werden, so begegnet man doch bei der Einwirkung einzelner Gifte vorher einem Zustand, den man wohl als Erregungsstadium bezeichnen könnte. Es treten nämlich unter Umständen nach Application eines Giftes auffallend lebhafte, ja heftige Bewegungen ein. Dass man es bei diesem Zustand nicht mit einem gesteigerten Wohlbefinden zu thun hat, sondern dass derselbe ein Zeichen dafür ist, dass der Aufenthalt in der Flüssigkeit den Thieren in hohem Maasse verleidet ist, das ersieht man am besten, wenn man ein Agens auf sie einwirken lässt, welches ihr Leben zweifellos unangenehm alterirt und dabei gerade obige Erscheinung hervorruft — es ist die Wärme. Wie schon bemerkt, nimmt, wenn man die Salzlösung von 37° an allmählich abkühlt, die Bewegung der Askariden ab und bei 18° bis 20° pflegt spontane Locomotion ganz aufzuhören. Ein ganz anderes Bild bietet die Erwärmung der Flüssigkeit dar. Die für gewöhnlich gleichmässigen Bewegungen des Thieres werden, bis eine Temperatur von 46—47° erreicht ist, successive unregelmässiger und nehmen einen heftigen Charakter an. Das Thier macht offenbar lebhafte Anstrengungen, aus der Flüssigkeit zu entkommen, und wenn solches möglich, hebt es das Kopfende über das Niveau der Flüssigkeit. Bei weiterem Ansteigen der Temperatur werden die Bewegungen schwächer und bei 52—53° hört jede spontane Locomotion auf. Hat letztere Temperatur nur ganz kurze Zeit gedauert, so treten bei Abkühlung wieder Bewegungen ein und das Thier erholt sich, doch in der Regel nur in mässigem Grade.

Mit dem Eintritt des Todes verliert die Körperdecke der Askariden an Durchsichtigkeit und werden sie bald steif. Was die Grösse der Thiere betrifft, so wiegt eine Ascaris mystax circa 0,1 g, eine Ascaris lumbricoides 3—5 g.

Die Art der Application der verschiedenen Stoffe anlangend, welche auf ihre Wirkung geprüft werden sollten, so wurden die-

Digitized by Google

selben, wenn möglich, der Salzlösung direct zugesetzt. Bei Zusatz von Alkaloiden, welche durch das kohlensaure Natron zum Theil ausgefällt worden wären, wurde dasselbe fortgelassen. In Fällen, in denen eine ein- bis mehrprocentige Giftlösung benutzt wurde, brachte ich die Thiere direct in dieselbe unter Fortlassung des Kochsalzes und kohlensauren Natrons. Ich wählte die Gifte aus möglichst verschiedenen pharmakologischen Gruppen, um so zu ermitteln, welcher Art Gifte gegenüber die Askariden eine besondere Empfindlichkeit an den Tag legen.

Zuerst wurde die Wirkung der Säuren und Alkalien, sowie der Alkalicarbonate untersucht. — Wenn nichts bei dem Versuche über die Askarisart bemerkt ist, bezieht sich derselbe stets, ebenso wie die einleitenden Bemerkungen, auf Ascaris lumbricoides.

Versuch 1.

Schwefelsäure 0,8 Proc. ClNa 1 Proc.

a) 3 h 40 m. Das Thier wird in die erwärmte Salzlösung gesetzt.
4 h 5 m. Schwache spontane Bewegung.
5 h 40 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden.

b) 4 h 12 m. Eingesetzt.
5 h 20 m. Schwache reflectorische [1]) Bewegung.
6 h 15 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden 3 Minuten.

c) 5 h 16 h. Eingesetzt.
6 h 40 m. Nur schwache reflectorische Bewegung.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 1¾ Stunde.

Versuch 2.

Natronlauge.

a) Natronlauge 1 Proc.
Lebensdauer 5—7 Minuten.

b) Natronlauge 0,2 Proc. ClNa 1 Proc.
4 h 51 m. Eingesetzt.
5 h 9 m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 11 m. Tod.
Lebensdauer 20 Minuten.

c) Natronlauge 0,022 Proc. ClNa 1 Proc.
In dieser Lösung blieben mehrere Askariden 27 Stunden normal. Versuch abgebrochen.

---

1) Unter reflectorischer Bewegung ist eine solche gemeint, die bei Abwesenheit der spontanen erst durch den Reiz der Wärme hervorgerufen wurde.

Digitized by Google

Versuch 3.

Kohlensaures Natron 5,8 Proc.

a) 3 h 27 m. Eingesetzt.
6 h 12 m. Spontane Bewegung.
6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
8 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 5 Stunden.

b) 3 h 31 m. Eingesetzt.
5 h 20 m. Schwache spontane Bewegung.
6 h 12 m. Nur reflectorische Bewegung.
9 h 15 m. Tod.
Lebensdauer 5 Stunden 49 Minuten.

Kohlensaures Kali 5 Proc.

a) 3 h 47 m. Eingesetzt.
4 h 55 m. Lebhafte Bewegung.
6 h — m. Schwache spontane Bewegung.
7 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
7 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 3 Stunden 26 Minuten.

b) 5 h 23 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Lebhafte Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
11 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 18 Stunden.

Die Laugen der Alkalien wirken heftig auf die Askariden ein, wohl vorherrschend, weil sie die Körperdecke derselben zerstören. Man sieht die Aussenfläche der Haut voluminös werden und es treten dann an einzelnen Stellen Perforationen ein, aus denen bei den Weibchen die weissen, fadenförmigen Ovarien heraustreten. Bemerkenswerth ist die Resistenz der Askariden gegenüber den Carbonaten der Alkalien, während Säuren stark auf sie einwirken. Selbst in 5proc. Lösung der Alkalicarbonate leben die Thiere mehrere Stunden. Der normale Aufenthaltsort der Askariden, der mittlere Theil des Dünndarms zeigt bekanntlich eine im Wesentlichen durch kohlensaure Alkalien bedingte alkalische Reaction, während saure Reaction im Darminhalt nur ausnahmsweise vorkommt. Teleologisch ist also die Resistenz der Askariden gegen Alkalicarbonate leicht verständlich.

Versuch 4.

Salpetersaures Strychnin ½ Proc.

Chlornatrium ½ Proc.

Mehrere Thiere lebten in dieser Lösung 3 Stunden normal. Versuch abgebrochen.

Lebensdauer mehr wie 3 Stunden.

Digitized by Google

Versuch 5.

Bromwasserstoffsaures Coniin 2 Proc.

Nach 20 Stunden zeigten die Thiere gute spontane Bewegung. Abgebrochen.

Versuch 6.

Alkohol 5 Proc.

5 h 45 m. Eingesetzt.
6 h 22 m. Sehr lebhafte Bewegung.
7 h — m. Nur reflectorische, dann aber sehr kräftige Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Es zeigte sich auch keine reflectorische Bewegung. Das Thier wird in Salzlösung gebracht. Um 4 Uhr, also nach 5 Stunden, waren wieder spontane Bewegungen vorhanden.

Versuch 7.

Chloralhydrat 1 Proc.

3 h 30 m. Eingesetzt.
8 h 30 m. Spontane gute Bewegung.
2. Tag:
11 h 30 m. Spontane Bewegung.
6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer mehr wie 27 Stunden.

Versuch 8.

Salzsaures Morphin 2 Proc.

3 h 30 m. Eingesetzt.
7 h 30 m. Normale Bewegung. Beendet.
Lebensdauer mehr als 4 Stunden.

Versuch 9.

Veratrin 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

Die Thiere lebten in dieser Lösung in normaler Weise mehr wie 60 Stunden. Beendet.

Versuch 10.

Salicylsaures Physostigmin 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
Die Thiere blieben 19 Stunden normal. Beendet.

Versuch 11.

Helleborein 4 Proc.

4 h 25 m. Eingesetzt.
5 h 5 m. Nur reflectorische Bewegung.
8 h 30 m. Schwache reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer länger wie 4 Stunden.

Versuch 12.

Chlorbaryum 5 Proc.

4 h 20 m. Eingesetzt.

Digitized by Google

Am anderen Tage um 12 h., also nach ca. 20 Stunden, befand sich die Ascaris ganz normal. Ich zerschnitt das Thier in 2 Hälften, um zu sehen, ob nicht in die geöffnete Körperhöhle das Gift rasch eindringen würde. Die mit dem Kopf versehene Hälfte liess ich in der Chlorbaryumlösung, die andere brachte ich in Salzlösung. Nach 6 Stunden zeigten beide Hälften ein gleiches Verhalten und bewegten sich spontan. Versuch beendet.

Versuch 13. (Ascaris mystax.)

Salzsaures Pelletierin 0,4 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

3 Thiere verhielten sich nach 24 Stunden völlig normal. Beendet.

Versuch 14. (Ascaris mystax.)

Aconitin 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

4 h 50 m. Eingesetzt 2 Thiere.
8 h — m. Normales Befinden.
Am anderen Morgen fand ich die Thiere todt vor.
Lebensdauer länger als 3 Stunden 10 Minuten.

Versuch 15.

Sublimat.

a) Sublimat 0,1 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
4 h 8 m. Eingesetzt.
4 h 37 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 58 m. Ganz schwache reflectorische Bewegung.
5 h 8 m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde.

b) Sublimat 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
4 h 11 m. Eingesetzt.
4 h 25 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 37 m. Tod.
Lebensdauer 26 Minuten.

c) Sublimat 0,2 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
4 h 37 m. Eingesetzt.
4 h 48 m. Wenig spontane Bewegung.
4 h 55 m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 19 m. Tod.
Lebensdauer 42 Minuten.

Versuch 16.

Salzsaures Chinin 4 Proc.

4 h 20 m. Eingesetzt.
8 h 30 m. Normales Befinden. Beendet.
Lebensdauer länger wie 4 Stunden.

Versuch 17.

Pikrotoxin 0,1 Proc. Chlornatrium 1 Proc.

Mehrere Askariden zeigten in dieser Lösung noch nach 24 Stunden normales Befinden. Beendet.

Digitized by Google

Versuch 18.

Arsenigsaures Natron 2 Proc.

a) 3 h 18 m. Eingesetzt.
3 h 40 m. Auffallend heftige Bewegung.
4 h 18 m. Nur reflectorische Bewegung.
6 h 30 m. Ebenso.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 3 Stunden 42 Minuten.

b) 3 h 23 m. Eingesetzt.
3 h 40 m. Kräftige Bewegung.
4 h 18 m. Schwache spontane Bewegung.
4 h 54 m. Nur reflectorische Bewegung.
6 h 30 m. Ebenso.
7 h 20 m. Tod.
Lebensdauer 4 Stunden.

Versuch 19.

Cyankalium 3 Proc.

3 h 55 m. Eingesetzt.
4 h 25 m. Gute Bewegung.
4 h 55 m. Nur das Kopfende wird spontan bewegt.
5 h 10 m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde 15 Minuten.

Das Cyankalium wirkt ebenso wie die Laugen der Alkalien stark ätzend auf die Körperdecke der Askariden. Die Haut wird an der Aussenseite voluminös und schliesslich treten Perforationen ein.

Versuch 20.

Nicotin.

1 Theil Nicotin auf 1000 Salzlösung.

a) 3 h 54 m. Eingesetzt.
3 h 57 m. Schwache Bewegung.
4 h 1 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 13 m. Tod.
Lebensdauer 19 Minuten.

b) 3 h 59 m. Eingesetzt.
4 h 3 m. Schwache spontane Bewegung.
4 h 6 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 15 m. Tod.
Lebensdauer 16 Minuten.

c) 4 h 15 m. Eingesetzt.
4 h 20 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 35 m. Tod.
Lebensdauer 20 Minuten.

1 Theil Nicotin auf 5000 Salzlösung.

d) 4 h 24 m. Eingesetzt.
4 h 29 m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 43 m. Ebenso.
4 h 51 m. Tod.
Lebensdauer 26 Minuten.

Digitized by Google

1 Theil Nicotin auf 10000 Salzlösung.

e) 4 h 44 m. Eingesetzt.
4 h 49 m. Schwache spontane Bewegung.
5 h 13 m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 17 m. Schwache reflectorische Bewegung.
5 h 50 m. Ebenso.
6 h — m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde 16 Minuten.

1 Theil Nicotin auf 20000 Salzlösung.

f) 5 h 35 m. Eingesetzt.
5 h 45 m. Schwache spontane Bewegung.
5 h 55 m. Nur reflectorische Bewegung.
6 h 37 m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde.

g) 5 h 21 m. Eingesetzt.
5 h 40 m. Schwache spontane Bewegung.
5 h 45 m. Gute reflectorische Bewegung.
6 h 30 m. Schwache reflectorische Bewegung.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde 39 Minuten.

Versuch 21.

Carbol.

a) Carbol 0,5 Proc. Chlornatrium 1 Proc.
5 h 30 m. Eingesetzt.
5 h 47 m. Schwache spontane Bewegung.
6 h 25 m. Schwache reflectorische Bewegung.
8 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 3 Stunden.

b) Carbol 1 Proc. zu der Salzlösung.
5 h 30 m. Eingesetzt.
5 h 38 m. Keine spontane Bewegung.
6 h 20 m. Tod.
Lebensdauer 50 Minuten.

c) Carbol 1 Proc. zur Salzlösung.
4 h 59 m. Eingesetzt.
5 h 13 m. Keine spontane Bewegung.
5 h 55 m. Schwache reflectorische Bewegung.
6 h — m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden.

d) Carbol 2 Proc. zur Salzlösung.
5 h 47 m. Eingesetzt.
5 h 49 m. Keine spontane Bewegung.
6 h 20 m. Tod.
Lebensdauer 33 Minuten.

Digitized by Google

Versuch 22.

Salicylsäure.

Es wird die Säure der Salzlösung im Ueberschuss zugesetzt, so dass ein Theil ungelöst blieb.

a) 4 h 5 m. Eingesetzt.
6 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
7 h — m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden 55 Minuten.

b) 4 h 6 m. Eingesetzt.
5 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
5 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 1 Stunde 24 Minuten.

c) 5 h 30 m. Eingesetzt.
7 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
7 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 2 Stunden.

Nur die freie Salicylsäure wirkt stark auf die Askariden ein, nicht neutrale Salze derselben. Die Thiere sind eben gegen Säuren relativ empfindlich. Das zeigt der nächste Versuch.

Versuch 23.

Salicylsaures Natron 5 Proc.

12 h 7 m. 2 Askariden eingesetzt.
6 h 15 m. Beide zeigen normales Verhalten.
Am anderen Morgen fand ich beide todt vor.
Lebensdauer länger wie 6 Stunden.

Versuch 24.

Benzoësäure.

Es wird Benzoësäure im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.
4 h 32 m. 3 Askariden eingesetzt.
9 h — m. Normales Verhalten.
Am anderen Tage um 11 h. waren alle Thiere bereits todt.
Lebensdauer länger wie $4^1/_2$ Stunden.

Versuch 25.

Pikrinsaures Natron.

2 g Pikrinsäure werden in 160 ccm Wasser gelöst und kohlensaures Natron bis zu schwach alkalischer Reaction zugefügt.
4 h — m. 4 Askariden eingesetzt.
9 h — m. Normales Verhalten.
Am anderen Tage um 11 h. fand ich die Thiere todt vor.
Lebensdauer länger wie 5 Stunden.

Versuch 26.

Naphtalin.

Es wird Naphtalin im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.

Digitized by Google

a) 5 h 28 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Sehr lebhafte Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
11 h 30 m. Tod.
Lebensdauer 18 Stunden.

b) 5 h 28 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Kräftige reflectorische Bewegung.
1 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
3 h — m. Tod.
Lebensdauer 21½ Stunden.

Versuch 27.

Campher.

Es wird Campher im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt.

a) 4 h 52 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Kräftige reflectorische Bewegung.
1 h — m. Schwache reflectorische Bewegung.
5 h — m. Tod.
Lebensdauer 24 Stunden.

b) 4 h 58 m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
11 h — m. Nur reflectorische schwache Bewegung.
1 h — m. Tod.
Lebensdauer 20 Stunden.

Versuch 28.

Campherol 1 Proc.

a) 5 h — m. Eingesetzt.
8 h — m. Normal.
2. Tag:
10 h 30 m. Nur reflectorische Bewegung.
1 h — m. Tod.
Lebensdauer 20 Stunden.

b) 5 h — m. Eingesetzt.
8 h 45 m. Normal.
2. Tag:
10 h 30 m. Schwache spontane Bewegung.
1 h — m. Nur reflectorische Bewegung.
4 h 45 m. Tod.
Lebensdauer 23¾ Stunden.

Digitized by Google

Versuch 29.

Kamalin.

Es wird Kamalin im Ueberschuss der Salzlösung zugesetzt. In dieser Lösung lebten mehrere Askariden 40 Stunden in normaler Weise. Beendet.

Ein ganz besonderes Interesse muss das Verhalten der Askariden dem Santonin gegenüber beanspruchen. Schon Küchenmeister (l. c.) hatte die Unschädlichkeit des Santonins, wenn es der wässrigen Eiweisslösung zugesetzt wird, beobachtet und kann ich dieses Verhalten bestätigen.

Versuch 30.

Santonin.

Es wird 1 g Santonin zu 150 ccm der Salzlösung gesetzt, wobei natürlich der grösste Theil ungelöst blieb. 3 Askariden zeigten nach 40stündigem Verweilen in dieser Lösung noch völlig normales Verhalten, so dass ich den Versuch abbrach.

Auch mit santoninsaurem Natron erzielt man kein anderes Resultat. In Lösungen, die 0,75 santoninsaures Natron auf 100 Theile Wasser enthielten, zeigte das Befinden der Thiere nach 48 Stunden keine Aenderung.

Küchenmeister hatte nun infolge ähnlicher Befunde das Santonin in Oelen gelöst angewandt. Als er einen Gran Santonin in Ricinusöl löste, dasselbe mit der Eiweisslösung mischte und eine Ascaris mystax hineinthat, war dieselbe in einigen Minuten todt. Eine zweite in dieselbe Lösung gebrachte Ascaris starb ebenso binnen 10 Minuten. Infolge dieser zwei Beobachtungen rieth Küchenmeister, das Santonin nur in Oelen gelöst zu ordiniren. In seiner Schlusstabelle führt Küchenmeister das Santonin als ein Anthelminthicum an, welches, in fetten Oelen gelöst, Askariden rascher wie irgend ein anderes Gift tödtet.

Diese Angabe, die eine so gute Uebereinstimmung zwischen physiologischem Versuch und therapeutischer Erfahrung zu bekunden schien, ist dann in die meisten pharmakologischen und therapeutischen Lehrbücher übergegangen, obgleich in praxi die empfohlene Ordinationsform bald durch die Trochisci Santonini verdrängt worden ist. Zur Nachprüfung der Befunde von Küchenmeister stellte ich folgende Versuche an.

Ich überzeugte mich zuerst, dass in reinem Oliven- oder Ricinusöl Askariden 50 Stunden gut leben können.

Versuch 31.

Santonin 0,25 g. Olivenöl 100 g.

3 h 33 m. Eingesetzt.
8 h 15 m. Gute spontane Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Kräftige spontane Bewegung.
3. Tag:
12 h — m. Fand ich das Thier todt vor.
Lebensdauer länger wie 28 Stunden.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF
Digitized by Google

Versuch 32.

Santonin 0,5 g. Olivenöl 100 g.

3 h 30 m. Eingesetzt.
8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Spontane Bewegung, aber schwächer wie am 1. Tag.
7 h — m. Ebenso.
3. Tag:
12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer länger wie 44½ Stunden.

Versuch 33.

Santonin 1,0 g. Olivenöl 100 g.

a) 3 h 33 m. Eingesetzt.
8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Spontane Bewegung.
7 h — m. Ebenso.
3. Tag:
11 h — m. Fand ich das Thier todt vor.
Lebensdauer länger wie 28 Stunden.

b) 5 h — m. Eingesetzt.
8 h 15 m. Kräftige spontane Bewegung.
2. Tag:
11 h — m. Seltene spontane Bewegung.
7 h — m. Ebenso.
3. Tag:
12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer länger wie 43 Stunden.

Versuch 34.

Santonin 1,4 g. Ricinusöl 100 g.

a) 4 h — m. Eingesetzt.
6 h 37 m. Gute spontane, dem dickflüssigen Medium aber entsprechend langsame Bewegung.
2. Tag:
12 h — m. Nur reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer länger wie 20 Stunden.

b) 3 h — m. Eingesetzt.
8 h — m. Normal.
2. Tag:
12 h — m. Spontane Bewegung.
3. Tag:
9 h 30 m. Gute spontane Bewegung.
7 h — m. Schwache reflectorische Bewegung. Beendet.
Lebensdauer länger wie 52 Stunden.

Digitized by Google

In den letzten Versuchen war sowohl das Olivenöl wie das Ricinusöl für die Temperatur von 37° mit Santonin gesättigt. Da ich behufs möglichst vollständiger Lösung das Oel erst stark erwärmt hatte, so krystallisirte nach Erkalten auf 37° ein Theil des Santonins erst allmählich aus und setzten sich die Krystalle zum Theil auf der Ascaris ab, so dass dieselbe von ihnen ganz bedeckt war.

Obige Versuche beweisen, dass die Ansicht Küchenmeister's von der grossen Giftigkeit des in Oelen gelösten Santonins für Askariden auf einem Irrthum beruht. Schon Falck[1]), der die Versuche wiederholte, erkannte die Unrichtigkeit derselben. Küchenmeister[2]) sagt in seinem späteren Werke bei Erwähnung der Falk'schen Versuche: „Ich gebe zu, dass der Apothekergehilfe, dem ich die Ueberwachung des Versuches übertragen hatte, einen Fehler in der Regulirung der Temperatur beging und dieselbe zu hoch und zu schnell steigen liess." Dies ist die Entstehungsgeschichte der Versuche von Küchenmeister, die noch neuerdings als fundamentale citirt worden sind, auf die sich die Behauptung von der grossen Giftigkeit des in Oelen gelösten Santonins für Askariden gründet, eine Ansicht, die also ausschliesslich dem Irrthum eines Apothekergehilfen zu verdanken ist. Es wäre auch in der That erstaunlich, wenn bei der grossen Resistenz der Askariden gegen die verschiedenartigsten Gifte das Santonin eine so schwer verständliche Ausnahme machen würde.

Wie lässt sich die vorzügliche therapeutische Wirkung des Santonins mit obigen Versuchen in Einklang bringen? Thatsache ist, dass es mit Santonin allein nicht gelingt, die Wurmcur erfolgreich auszuführen. Dafür sprechen zahlreichste Erfahrungen am Menschen, sowie neuerdings von Neumann[3]) in Dragendorff's Laboratorium angestellte Versuche, bei denen an Katzen, die ja fast ausnahmslos Askariden haben, selbst nach 0,5 g Santonin niemals Abgang von Spulwürmern beobachtet wurde. Schon dieses Verhalten beweist, dass von einer wirklichen Tödtung der Askariden auch im Darm nicht die Rede sein kann. Denn wenn dem so wäre, würden die Thiere in den Ausleerungen der dem Santoningebrauch folgenden Tage sich finden, was nicht stattfindet. Aber auch in den Curen, in welchen mit oder nach dem Santonin ein Abführmittel gegeben

1) Froriep's Tagesberichte 1852. S. 341 u. 381.

2) Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. 1855. S. 337.

3) Der forensisch-chemische Nachweis des Santonins und sein Verhalten im Thierkörper. Dissertation. Dorpat 1883.

Digitized by Google

wird und reichlicher Abgang von Spulwürmern erfolgt, verlassen die Thiere lebend den Darm, wie aus ihren Bewegungen ersichtlich ist. Wenn in manchen Fällen dieselben für todt gehalten werden, so wird das wohl daran liegen, dass sie nach dem Verlassen des Darms zu starker Abkühlung ausgesetzt waren, wodurch, wie früher bemerkt, sehr bald die Bewegungen der Thiere schwinden. Es ist demnach auch auf Grund der therapeutischen Erfahrungen das Santonin nicht als ein die Spulwürmer tödtendes, sondern sie nur vertreibendes Mittel aufzufassen. Durch einen nicht angebbaren Umstand verleidet der Eintritt des Santonins den Thieren ihren Aufenthaltsort im Dünndarm und veranlasst sie in den Dickdarm hinabzuwandern, wo sie dann durch das Abführmittel entfernt werden. Für diese Ansicht der Wirkung des Santonins bieten die extra corpus gemachten Versuche insofern eine Grundlage, als ein Zusatz von Santonin zur Salzlösung die Bewegungen der Thiere beeinflusst. Sie werden unruhig, Häufigkeit und Intensität der Bewegungen nehmen zu und sie machen in einzelnen Fällen Versuche, über den Rand des Becherglases zu entkommen. Auf diesem Einfluss, den das Santonin übt und der ja natürlich eine schädigende Wirkung auf die Thiere einschliesst, scheint mir im Wesentlichen seine therapeutische Wirkung zu beruhen. Für andere Annahmen ist augenblicklich kein hinreichender Grund vorhanden. Neumann (l. c.) hat die interessante Beobachtung gemacht, dass ein Theil des Santonins schon vom Magen aus resorbirt und in den Darm ausgeschieden wird. Hierbei erleidet das Santonin eine chemische, noch nicht näher bekannte Umwandlung. Wie weit dieses Umwandlungsproduct bei der Wirkung des Santonins mit in Frage kommt, ist bisher noch nicht entschieden. Bemerkenswerth ist allerdings der eine Versuch von Neumann, in welchem einer Katze nach Abbindung des Magens am Pylorus Santonin in den Magen gebracht wurde. Bei der nach 10 Stunden vorgenommenen Tödtung des Thieres fanden sich im Dickdarm desselben 20 Askariden. Da nun in diesem Falle das Santonin nur durch Resorption und Wiederausscheidung in Form des Umwandlungsproductes in den Darm gelangen konnte, so hatte letzteres möglicherweise santoninartig gewirkt und die Spulwürmer aus dem Dünndarm vertrieben, doch ist bei dem unbekannten Einfluss der ausgeführten Operation ein sicherer Schluss nicht möglich. Ob bei der gewöhnlichen Santonincur das erwähnte Umwandlungsproduct eine Rolle spielt, lässt sich bis jetzt noch nicht beurtheilen.

Digitized by Google

So unwichtig es Manchem erscheinen mag, ob man das Santonin als askaridentödtendes oder nur sie vertreibendes Mittel ansieht, so hängt doch davon zum Theil die Ausführung der Cur ab. Während über die Zeit, nach welcher bei einer Bandwurmcur das Abführmittel gereicht werden soll, völlige Uebereinstimmung herrscht, sind die Ansichten in Bezug auf denselben Punkt beim Santonin sehr verschieden.

Ewald und Lüdecke[1]) z. B. empfehlen bei durch Askariden hervorgebrachten Wurmbeschwerden der Kinder drei Tage hindurch Morgens und Abends ein Santoninplätzchen zu 0,05 oder 0,025, am 4. Tage ein Abführmittel zu geben. Ihnen schliessen sich Bernatzik[2]) und Andere an.

Böhm[3]) lässt bei Kindern Morgens und Abends 0,025—0,05 Santonin nehmen und nach 2—3tägigem Gebrauche ein Abführmittel folgen.

Husemann[4]) sagt: „Mehrere Abende eine Dose von 0,05 Santonin. Eine Gabe Calomel mit Jalape oder ein Esslöffel Ricinusöl am 2. oder 3. Tage bringt die getödteten Helminthen rascher zu Tage und ist deshalb zweckmässig."

Nach Harnack[5]) „gibt man einige Stunden nach dem Einnehmen des Santonins ein Laxans. Man setzt dies Verfahren 2 bis 3 Tage fort, bis keine Spulwürmer mehr abgehen".

Rossbach und Nothnagel[6]) rathen das Abführmittel nach 2—4 Stunden nehmen zu lassen.

In der Klinik von Gerhardt[7]) werden Morgens 3—4 Dosen Santonin, Nachmittags ein Abführmittel gegeben.

Ausser der getrennten Ordination von Santonin und dem Abführmittel gibt es bekanntlich eine Menge Formen, in denen dasselbe gleich mit einem Laxans (Ol. Ricini, Resin. Jalap., Pulv. Rhei, Calomel) combinirt gegeben wird.

Diese Angaben genügen, um zu zeigen, wie gross die Differenz der Ansichten in Bezug auf die Zeit der Verabfolgung eines Abführmittels nach Santonin ist. Während die Einen das Laxans erst am

1) Arzneiverordnungslehre. 1883. S. 575.
2) Arzneiverordnungslehre. 1878. S. 770.
3) Arzneiverordnungslehre. 1884. S. 528.
4) Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. 1883. S. 206.
5) Arzneimittellehre. 1883. S. 317.
6) Arzneimittellehre. 1878. S. 770.
7) Briefliche Mittheilung.

Digitized by Google

4. Tage des Santoningebrauches geben, führen die Anderen beide gleich combinirt ein.

Dass man auf allen diesen Wegen zum Ziele gelangt, ist sicher, aber so verschiedene Ordinationen sind nicht gleich zweckmässig. Dem mehrtägigen, dem Abführmittel vorhergehenden Gebrauch des Santonins liegt die Absicht zu Grunde, während dieser Zeit erst eine hinreichende Abtödtung der Askariden zu erzielen. Auf Grund der Thatsache, dass das Santonin die Askariden nicht tödtet, wird derselbe wohl in Wegfall kommen können und dürften diejenigen Verfahrungsweisen den Vorzug verdienen, bei welchen das Santonin entweder mit einem Laxans combinirt eingeführt wird, oder letzteres schon nach einigen Stunden demselben folgt.

Wenn man die Reihe der Versuche, welche über die Wirkung der verschiedenen Gifte auf Askariden von mir ausgeführt worden sind, durchgeht, so ergibt sich, dass von allen untersuchten Substanzen das Nicotin und Sublimat sich als am meisten toxisch erweisen. Gegen viele heftige Gifte hingegen, wie das Coniin, das Cyankalium und arsenigsaure Natron, bekunden die Thiere eine erstaunliche Toleranz. Es fragt sich nun, wie diese Resistenz der Askariden Giften gegenüber zu deuten ist.

Bei dieser Erwägung ist zu berücksichtigen, dass die Quantität des toxischen Agens, welche von dem Thiere aufgenommen wird, sich nicht bestimmen lässt. Wenn die Resorptionsgrösse bei den verschiedenen Stoffen gleich und der Concentration der Lösung proportional wäre, würden die Versuche zu dem Schlusse führen, dass Nerven und Muskel der Askariden sich Substanzen gegenüber relativ indifferent verhalten, welche den bisherigen Beobachtungen nach ausnahmslos auf diese Gebilde energisch einwirken. Dieser Schluss hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Es erscheint die Annahme näherliegend, dass die Resistenz der Askariden Giften gegenüber zum grössten Theil dadurch zu erklären ist, dass nicht genügende Aufnahme des Giftes stattfindet. Die Frage nach der Grösse der Resorption wird also vor Allem unser Interesse in Anspruch nehmen müssen und für die Beurtheilung der Versuche von entscheidender Bedeutung sein.

Da die Askariden Verletzungen gut vertragen, so beobachtete ich zuerst, ob eine wesentlich schnellere Wirkung des Giftes eintrat, wenn ich an einer Stelle die Körperdecke entfernte, indem ich ein kleines Dreieck ausschnitt. Es liess sich auch an solchen Thieren

Digitized by Google

eine schnellere Schädigung durch das Gift nicht wahrnehmen. Da hierbei die Grösse des aufgenommenen Giftes ebenfalls unbekannt bleibt, so versuchte ich die Giftlösung zu injiciren. Mittelst der Pravaz'schen Spritze liessen sich zwar 0,05 — 0,1 ccm in grössere Exemplare leicht injiciren und wirkte das Gift hierbei sehr energisch ein, aber um welche Quantitäten es sich dabei handelt, das lässt sich dennoch nicht angeben, da die Thiere sich nach der Injection energisch contrahiren und so den grössten Theil der injicirten Flüssigkeit durch die Einstichöffnung wieder entfernen.

Zur Beurtheilung der Frage, ob und in welchem Maasse eine Resorption der in Lösung befindlichen Substanzen seitens der Askariden stattfindet, wenn letztere sich frei in der Lösung bewegen, liess ich mehrere Thiere 1½ Stunden in einer Lösung, die 1 Proc. salzsaures Lithion enthielt. Sie wurden dann während einer Stunde im Wasserstrahle der Leitung gewaschen, um sicher alle anhängende Lithionlösung zu entfernen, und schliesslich einzeln eingeäschert. Die Asche wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, Barytwasser im Ueberschuss zugefügt, filtrirt und der überschüssige Baryt durch Kohlensäure entfernt. Das Filtrat vom kohlensauren Baryt wurde zur Trockne gebracht, mit Salzsäure versetzt und die Chloralkalien mit Aether-Alkohol behandelt. Der Rückstand des Aether-Alkohols musste das Chlorlithion enthalten. Es liess sich auf diese Weise in der Asche jeder Ascaris eine spectral-analytisch deutlich wahrnehmbare Spur von Lithion constatiren. Es hatte also eine, wenn auch geringe Resorption stattgefunden und es liess sich vielleicht ermitteln, wann dieselbe grösser oder geringer ist.

Da der Bau der Ascaris es wahrscheinlich macht, dass der Eintritt von Flüssigkeit durch die Mundöffnung von der Willkür des Thieres abhängt, so erschien es plausibel, dass die Thiere, falls die Flüssigkeit unangenehm schmeckende Stoffe, wie z. B. Alkaloide, enthielt, dieselbe nicht aufnehmen würden, wohl aber, wenn ihnen dieselbe zusagte. Dies sollte der nächste Versuch zeigen.

Versuch 85.

1. Eine Ascaris wurde in eine 1 proc. Lösung von salzsaurem Lithion gesetzt, welcher 0,5 Proc. salzsaures Chinin zugefügt waren. Gewicht des Thieres 3,5 g.

2. Eine Ascaris wird in eine Lösung gebracht, die 1 Proc. salzsaures Lithion und 1 Proc. salzsaures Chinin enthielt. Gewicht des Thieres 3,4 g.

3. Eine Ascaris wird in eine Lösung gesetzt, die 1 Proc. salzsaures Lithion und 4 Proc. Rohrzucker enthielt. Gewicht des Thieres 3,0 g.

Digitized by Google

Nachdem die Thiere 2 Stunden in den Lösungen geblieben waren, wurden sie auf Lithion untersucht. In allen 3 Fällen liess sich eine recht gute Lithionreaction spectralanalytisch constatiren, aber dem Anschein nach nicht wesentlich verschieden.

Viel geeigneter als das Lithion erwies sich für die Beurtheilung der Frage der Resorption das Ferrocyannatrium. Mittelst der Berlinerblaureaction liess sich die Resorption obigen Salzes gut verfolgen, sei es, dass der Darmkanal isolirt der Reaction unterworfen wurde, oder nach Durchschneidung des Thieres und Ausdrücken desselben die gesammte, in ihm enthaltene Flüssigkeit zur Reaction benutzt wurde. Es wurden zum Versuch Lösungen, die 1 Proc. Ferrocyannatrium enthielten, verwendet. Einem Theile setzte ich, um ihn dem Geschmack der Ascaris angenehm zu machen, Pepton und Rohrzucker zu.

Versuch 36.

Es werden in jede der 3 folgenden Lösungen um 4 h. 30 m. mehrere Askariden gesetzt.

1. Ferrocyannatrium 1 Proc.
2. Ferrocyannatrium 1 Proc.
   Pepton 1 Proc.
   Rohrzucker 1 Proc.
3. Ferrocyannatrium 1 Proc.
   Strychnin in Substanz im Ueberschuss.

Die zur Untersuchung nach einer Stunde aus jeder der Lösungen genommene Ascaris, die möglichst gleich gewählt wurde, zeigte

bei 1. Schwach grünliche Färbung,
= 2. Sehr blaue Färbung,
= 3. Keine Reaction.

Nach $2^1/_2$ Stunden erhielt ich bei dem Thier

aus 1. Sehr schwache Bläuung,
= 2. Intensive Färbung,
= 3. Keine Reaction.

Am anderen Tage um 11 h., also nach $18^1/_2$ Stunden, zeigte die Ascaris

aus 1. Schwache Bläuung,
= 2. Intensive Bläuung,
= 3. Keine Reaction.

Um 4 h. 30 m., 24 Stunden nach Beginn des Versuches, wurde die letzte Ascaris aus der Lösung 3 mit negativem Resultat untersucht.

Die in der Strychninlösung befindlichen Askariden zeigten lebhafte Bewegungen, im Ganzen intensivere als die in den anderen Lösungen.

Digitized by Google

Aus dem letzten Versuche geht hervor, dass in der That die Resorption bis zu einem gewissen Grade von der Willkür der Askariden abhängt. Der Lithion-Chininversuch, sowie die zahlreichen Vergiftungen beweisen zwar sicher eine Aufnahme toxischer Substanzen, der letzte Versuch aber documentirt, dass, um nicht die Wirkung eines Giftes falsch zu beurtheilen, bei jedem der Grad der Resorption gleichzeitig untersucht werden müsste. Wie weit die beobachtete grosse Resistenz der Askariden gegen Gifte auf einer Immunität gegen dieselben beruht oder durch zu geringe resp. verweigerte Resorption zu erklären ist, wird also unentschieden bleiben müssen.

Digitized by Google

XVI.

Aus dem pathologischen Institut des Herrn Prof. Langhans in Bern.

Untersuchungen über Intoxicationsnephritis (Aloin, Oxalsäure)

Von

Dr. **Alfred Mürset.**

(Hierzu Tafel III.)

Die Untersuchungen, welche im Laufe des letzten Jahrzehnts über experimentelle Nephritis erschienen sind, ergeben eine nicht unerhebliche Verschiedenheit in der Wirkung der einzelnen Substanzen.

Am genauesten ist das Cantharidin in acuter, subacuter und chronischer Form der Intoxication erforscht; aus den Arbeiten von Cornil[1]), Brovicz[2]), Dunin[3]), Eliaschoff[4]) ergibt sich wenigstens das Uebereinstimmende, dass hier die Glomeruli in erster Linie afficirt sind; eine starke Entzündung derselben, erkennbar an dem albuminösen Exsudat und den zahlreichen farblosen Blutkörperchen im Kapselraum, tritt schon in der ersten halben Stunde nach subcutaner Injection auf; ferner werden die Epithelien der Harnkanälchen geschädigt, wenn auch über die Einzelheiten ihrer Veränderungen die Forscher auseinandergehen. Das Stroma dagegen ist bei der acuten Form nicht betheiligt, bei der subacuten nur in geringem Grade.

Dem Cantharidin steht in der Wirkung Wismuth sehr nahe (Langhans[5])). Auch hier findet sich schon bei schwachen Dosen eine starke Glomerulonephritis, während die Veränderungen der Harnkanälchen mit Verkalkung nicht so intensiv sind; dagegen tritt ziemlich rasch eine Affection des Stromas auf.

---

1) Comptes rendus. 1880.

2) Centralblatt für die medic. Wissenschaften. 1879.

3) Ebendas. 1882.

4) Inaug.-Dissertation. Bern 1882.

5) Siehe die demnächst erscheinende Publication von Schuler über die antiseptischen Eigenschaften des Wismuth.

Digitized by Google

Dem gegenüber stehen die Veränderungen, durch Chrom (Kabierske[1]) veranlasst. Hier treten die Harnkanälchen in den Vordergrund. Totale Nekrose der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen mit Umwandlung zu Cylindern waren die wichtigsten Veränderungen, während die Glomeruli nicht oder, wie es scheint, erst spät ergriffen werden. Bei chronischer Darreichung des Chromsalzes fand Kabierske eine verbreitete interstitielle Wucherung.

Chronische Entzündung der Nieren mit Schrumpfung haben durch Blei Charcot und Gombault[2]) erzeugt; die acuten Veränderungen, die dieses Metall hervorbringt, sind dagegen noch nicht studirt.

Ueber Aloë liegen nur Angaben von Cohn[3]) vor, welcher Nekrose der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen beobachtete, das Stroma und Glomeruli unbetheiligt fand.

I. Aloinintoxication.

Meine Untersuchungen über die Wirkung des Aloins sind in folgender Weise angestellt. Angewendet wurde eine 5proc. Lösung von Aloin, welche, da das Aloin in der Kälte ausfällt (nach dem Handwörterbuch der Chemie von Fehling ist dasselbe nur in 600 Theilen kalten Wassers löslich), etwas erwärmt Kaninchen unter die Haut injicirt wurde. Die meisten starben infolge der Intoxication; nur wenige wurden getödtet, um bestimmte Stadien der Veränderungen zu erhalten. Ich verfüge daher über folgendes Material:

1. Acute Intoxication.

Nr.	Anzahl der Injectionen	ccm der 5 proc. Lösung	Lebensdauer	Nr.	Anzahl der Injectionen	ccm der 5 proc. Lösung	Lebensdauer
1.*	1	4	12 Stunden	9.	1	8	1 Tag
2.*	1	4	1 Tag	10.*	2	4	3 „
3.*	1	4	2 „	11.	2	4	4 „
4.*	1	5	2 „	12.	1	9	1 „
5.	1	5	3 „	13.	1	10	2 „
6.	2	3	3 „	14.*	1	15	1 „
7.	1	6	3 „	15.	1	25	1 „
8.	1	7	3 „				

* Getödtet.

1) Inaug.-Dissertation. Arnslau 1880.
2) Archiv de Physiologie.
3) Berliner klin. Wochenschrift. 1882. Nr. 5.

Digitized by Google

2. Chronische Intoxication.

Nr.	Anzahl der Injectionen	ccm der 5 proc. Lösung	Lebensdauer	Nr.	Anzahl der Injectionen	ccm der 5 proc. Lösung	Lebensdauer
1.*	10	1	25 Tage	6.	7	4	15 Tage
2.	5	2	12 "	7.	9	3	19 "
3.	4	3	7 "	8.	9	4	20 "
4.	4	4	10 "	9.	10	4	24 "
5.	7	3	17 "	10.	15	3	40 "

* Getödtet.

Die mikroskopische Untersuchung wurde in der verschiedensten Weise vorgenommen, vorzugsweise nach Erhärtung in Spiritus, Osmiumsäure und durch Kochen, doch auch chromsaures Ammoniak, chromsaures Kali, Pikrinsäure, Chromsäure wurden zur Erhärtung angewendet. Zur Färbung wurde Boraxcarmin, Gentianaviolett, Hämatoxylin benützt. Die Stücke der zu untersuchenden Nieren wurden in Celloidin eingebettet und mit dem Thoma'schen Mikrotom in möglichst zarte Schnitte zerlegt.

1. Acute Intoxication.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die grösste Dosis verabreichten Aloins, resp. der 5proc. Lösung desselben 25 ccm, die kleinste 4 ccm betrug. Die längste Lebensdauer war 4 Tage, die kürzeste 12 Stunden. — Bei denjenigen Versuchsthieren, welche stärkere Dosen erhielten, war die Nierenrinde entweder ganz diffus oder fleckig gelb gefärbt, die Glomeruli waren nur selten als blutreiche Pünktchen sichtbar. Bei den ganz hohen Dosen war auch noch die Grenzschicht bei der Gelbfärbung betheiligt. Bei ungefähr der Hälfte der Nieren waren punktförmige Blutungen an der Oberfläche sichtbar. — Die Harnmenge zeigte ein sehr inconstantes Verhalten; bald fand sich die Harnblase ganz leer, bald mittelmässig stark gefüllt, selten war die Blase über Gebühr von Harn ausgedehnt. Der Harn zeigte sich in allen Fällen, in denen eine chemische Untersuchung möglich war, stark eiweisshaltig. Mikroskopisch zeigte der Harn sehr mannigfaltige Beimengungen, so Blasenepithelien, rothe und weisse Blutkörperchen, Kalkkrystalle in Kugel-, Biscuit- und Trommelschlägelform, sodann häufig Cylinder, feinkörnig, ziemlich dunkel, von allen Durchmessern, endlich auch eine spärliche Anzahl hyaliner Cylinder.

Besonders erlaube ich mir hervorzuheben, dass der Darminhalt der Versuchsthiere immer fest war.

Digitized by Google

Zusammenfassende Schilderung der mikroskopischen Befunde der Nieren.

Die Glomeruli sind nicht diejenigen Gewebsbestandtheile der Nieren, welche zuerst erkranken, und selbst die Intensität ihrer Affection scheint bedeutend geringer als die der Harnkanälchen; es ist zwar eine Glomerulonephritis vorhanden, aber bei Weitem nicht so intensiv wie z. B. bei der Cantharidenintoxication. Die dadurch bedingten anatomischen Veränderungen treten in allen denjenigen Fällen nur wenig hervor, in welchen der Tod sehr rasch, schon im Laufe des 1. oder 2. Tages eingetreten ist, gleichgültig ob eine sehr grosse Dosis, wie 25 ccm oder nur etwa 10 ccm angewandt worden sind. Ist der Tod dagegen am 3. oder 4. Tage eingetreten, nach 1 maliger Injection von 5—7 ccm oder nach 3 maliger Injection von 3—4 ccm, so sind die Veränderungen doch immerhin schon so intensiv, dass sie leicht in die Augen fallen. Was die anatomischen Zeichen der Glomerulonephritis anbelangt, so bestehen dieselben im Auftreten des Halbmondes geronnener Exsudatmassen an gekochten Präparaten, dann in Schwellung von Kapsel- und Glomerulusepithel und nur in höheren Graden in Desquamation und einer eigenthümlichen, näher zu schildernden Umwandlung derselben, sowie in Emigration farbloser Blutkörper. Das Auftreten eines albuminösen Exsudates und die Schwellungszustände der Epithelien sind die häufigsten Veränderungen; sie finden sich in allen Fällen ziemlich gleichmässig an allen Glomeruli, während das Auftreten von freien Zellen im Kapselraum, sei es von desquamirten Epithelien oder emigrirten farblosen Blutkörpern, nach meinen Beobachtungen nur an einem Theile der Glomeruli und in manchen Fällen nur an der Minderzahl der Schnitte sich findet. — Die Halbmonde geronnenen Eiweisses, sowie die Schwellungszustände der Epithelien brauche ich kaum besonders zu schildern, da sie ganz das gleiche Bild darbieten wie bei anderen Nephritiden. Die Halbmonde, die natürlich auch manchmal, je nachdem der Glomerulus getroffen ist, als Ringe erscheinen, sind deutlich körnig. Ihre Dicke kann bis 0,02 mm steigen; in wenigen Fällen scheint sogar der Kapselraum zu einem Drittel von dem geronnenen Exsudat eingenommen. Darunter liegt, immer vollständig deutlich, das Kapselepithel, der Kern stärker in das Lumen vortretend; auch der protoplasmatische Saum desselben hebt sich immer deutlich von der unterliegenden bindegewebigen Wand ab. Die Schwellung der Glomerulusepithelien scheint mir etwas geringer zu sein; indessen lassen sich doch die knopfartig in das Kapsellumen vorragenden

Digitized by Google

Anschwellungen ihres kernhaltigen Theiles häufig constatiren. Als ein weiteres Zeichen einer Entzündung des Glomerulus wird man wohl auch eine eigenthümliche, ganz blasse, völlig homogene Substanz ansehen dürfen, welche an Osmiumsäurepräparaten die Kapselspalte in dünner Lage auskleidet und sich vielfach auch zwischen den Capillarschlingen findet, die Zwischenräume zwischen denselben vollständig ausfüllend. Sie besitzt die eigenthümliche, durch Osmiumsäure hervorgebrachte Farbe, aber in sehr geringer Intensität; nur dadurch wird sie überhaupt sichtbar, denn ihr Lichtbrechungsvermögen ist sehr gering und sie unterscheidet sich kaum von der Zusatzflüssigkeit. Eigenthümlich sind die Bilder, welche in den länger sich hinziehenden Fällen auftreten, die ich oben im Sinne hatte, als ich von einer Desquamation der Epithelien sprach (s. Fig. 6, Taf. III). Die Kapselspalte wird dabei von scheinbaren Vacuolen eingenommen von sehr verschiedenem Durchmesser, die durch feine, etwas körnige Linien scharf begrenzt sind; in diesen Linien sind an einzelnen Stellen Kerne eingelagert. Die Deutung des Bildes wird noch dadurch erschwert, dass die an der Oberfläche des Glomerulus gelegenen Capillaren nicht selten sehr weit sind und, wenn sie kein Blut enthalten, auf Querschnitten auch solche Vacuolen vortäuschen können. Das Aussehen dieser Partien wechselt nun sehr, je nach der Grösse der Vacuolen. Die grössten derselben erreichen etwa das Doppelte des Durchmessers eines farblosen Blutkörpers; hier findet sich in der Wand ein Kern, stark plattgedrückt und entsprechend der Wölbung der Wand gebogen. In anderen Fällen sind die Vacuolen kleiner und zu rundlichen Gruppen zusammengestellt, von denen jede offenbar einer Zelle entspricht, denn auch sie enthalten einen Kern, gewöhnlich in der Mitte gelegen, wo die zahlreichen Septa zwischen den Vacuolen zusammentreten. Auch dieser Kern erscheint comprimirt; von jeder begrenzenden Vacuole erhält er einen entsprechenden Eindruck, so dass seine äussere Form etwas gezackt, sternförmig wird. Es liegen hier also kugelige Zellen vor von verschiedenen Dimensionen, ausgezeichnet durch die vacuoläre Umwandlung des Protoplasmas; entweder bilden sich zahlreiche kleinere Vacuolen, das Protoplasma wird auf die schmalen Septa und die ebenfalls schmale Wandschicht reducirt, oder es bildet sich nur eine Vacuole aus, welche Protoplasma und Kern ganz an die Peripherie verdrängt und so ein siegelringähnliches Aussehen der Zelle veranlasst. Derartige Gebilde liegen in grösserer Zahl in einer Kapselspalte zusammen und machen häufig auf den ersten Blick den Eindruck eines reticulären Gerinnsels. Was die Natur dieser Elemente

Digitized by Google

anbelangt, so dürfen wir sie wohl als epitheliale betrachten, denn da, wo ihre Kerne deutlich sind und namentlich von der Fläche gesehen werden, erscheinen sie rundlich-oval, gross, selbst grösser als die Kerne des benachbarten Epithels, aber sonst von gleicher Structur wie diese, das heisst bläschenförmig. Auf die Kante gestellt sehen sie natürlich dunkler und mehr homogen aus. Schwieriger ist dagegen die Frage zu beantworten, welche der Epithelien in dieser Weise entarten. Ganz sichere Anzeichen habe ich nur für die Umwandlung des Kapselepithels erhalten. Dicht neben Stellen, wo dasselbe noch völlig in normaler Lage und, abgesehen von geschwollenem Zustande, von normalem Aussehen sich findet, finden sich andere, wo der protoplasmatische kernhaltige Saum desselben fehlt; hier liegt auf der Kapsel eine oder mehrere Reihen jener Vacuolen von geringer Grösse auf und in diesen finden sich in regelmässigen Abständen Kerne, länglich, durch die Vacuolen zu einem sternförmigen Gebilde zusammengepresst; mit ihrer Längsaxe stehen sie senkrecht auf der Innenfläche der Kapsel und verbreitern sich an der letzteren zu einer dünnen Fussplatte, mit welcher sie ihr aufsitzen. Diese engen Beziehungen zu der Kapsel, die gleiche Grösse der gegenseitigen Entfernungen, in welchen sie wie kleine Säulen auf der Kapsel stehen, zeigen deutlich, dass wir es hier mit Kapselepithelien selbst zu thun haben. Die Hauptveränderung betrifft also das Protoplasma und besteht in einer Durchtränkung mit schwach lichtbrechenden Massen, welche den Kern offenbar rein mechanisch in diese abnorme Form und Stellung hineinzwängen. Weniger bestimmt sprechen die Bilder für eine gleiche Umwandlung der Glomerulusepithelien; es lässt sich hier anführen, dass an einzelnen Capillarschlingen dieselben zu fehlen scheinen, während an benachbarten ihre weit vorragenden knopfförmigen Anschwellungen leicht zu sehen sind. Man findet ferner manchmal in der Basis dieser knopfartigen Anschwellungen, welche den Kern nur am freien Ende enthält, eine Gruppe von kleinen Vacuolen, welche als Vorläufer der grossen angesehen werden können. Ich glaube ferner, hie und da auch freie Epithelien noch von ihrer normalen Form und Wölbung erkannt zu zu haben; indessen ist dies schwierig, da namentlich die Zellen mit einer grossen Vacuole ähnlich gekrümmte Contouren darbieten. Bei der Schwierigkeit, diese Bilder zu entziffern, habe ich mir auch die Frage vorgelegt, ob hier nicht etwa ein Kunstproduct vorliegt, bedingt durch die Einwirkung des erhärtenden Reagens; indessen ich muss dies zurückweisen, denn man erhält die gleichen Bilder nach Erhärtung in Osmiumsäure, nach ausschliesslicher Erhärtung in Al-

Digitized by Google

kohol, sowie nach successiver Erhärtung in chromsaurem Kali und Alkohol. Nur an den gekochten Präparaten habe ich nichts von diesen Vacuolen enthaltenden Elementen gesehen, vielleicht infolge davon, dass im Inhalt der Vacuolen Gerinnung eingetreten war. Auch die Osmiumsäure scheint einen gerinnenden Einfluss auf ihren Inhalt auszuüben; wenigstens sieht man in vielen und namentlich in den grösseren Vacuolen, aber durchaus nicht in allen, ganz homogene, sehr blasse Massen, welche die eigenthümliche rauchgraue Färbung der Osmiumsäurepräparate, aber von sehr geringer Intensität, darbieten.

Was die Capillaren des Glomerulus anbelangt, so kann ich keine Veränderungen an ihrer Wand erkennen, weder an den nicht injicirten Nieren, noch an solchen, bei denen Injection mit farbloser Gelatine ausgeführt war. An Osmiumsäurepräparaten sind sie mehr oder weniger stark mit Blut gefüllt; in einem Falle, wo die grosse Dosis von 25 ccm injicirt wurde, war die Hyperämie auch makroskopisch ganz ausserordentlich auffallend. Die rothen Glomeruli hoben sich auf das Schärfste gegenüber dem übrigen, intensiv gelb gefärbten Gewebe der Rinde ab. — Die Emigration farbloser Blutkörperchen spielt, wie mir scheint, nur eine geringe Rolle; nur verhältnissmässig selten sehe ich kugelige Zellen, welche in ihrer Form denselben entsprechen, die auch 2—3 kleine, dunkel gefärbte Kerne enthalten können. Die Capillaren erscheinen erweitert, wie das schon vorher von den oberflächlichsten derselben bemerkt wurde. Darauf, sowie auf der Erweiterung der Kapselspalte durch das Exsudat ist die Vergrösserung des ganzen Binnenraumes der Glomeruluskapsel zurückzuführen; während derselbe normalerweise 0,12 bis 0,15 mm misst, haben jetzt viele Glomeruli einen Durchmesser von 0,15—0,2 mm. — Der Farbstoff des Aloins lässt sich in den Glomeruli nie nachweisen, nie sieht man eine Gelbfärbung derselben.

Gewundene Harnkanälchen.

In erster Linie muss hervorgehoben werden, dass in keinem einzigen Falle die gewundenen Harnkanälchen intact gefunden worden sind. Immer beherrscht das Aussehen derselben das ganze mikroskopische Bild. Schon auffällig ist der Umstand, dass der Farbstoff des Aloins die Rinde mehr oder weniger gelb färbte; auch unter dem Mikroskop fällt die Gelbfärbung sofort auf; dabei geht sie aber mit den weiter unten zu beschreibenden Veränderungen der Harnkanälchen nicht parallel. — Die Veränderungen der gewundenen

Digitized by Google

Harnkanälchen bilden eine Nekrose des Epithels derselben, und zwar lassen sich zwei grosse Gruppen von Nieren unterscheiden: die erste Gruppe, ausgezeichnet durch die Grösse der verabreichten Dosen (8—25 ccm) und raschen Tod binnen der ersten 24 Stunden, zeigt plötzlich eingetretene Nekrose oder dieselbe im Beginn; die zweite Gruppe, charakterisirt durch schwächere Dosen und längere durchschnittliche Lebensdauer, zeigt vollendete Nekrose. — In der ersten Gruppe sind die Veränderungen folgende:

In Schnitten, mit Boraxcarmin gefärbt, fallen die gelbgefärbten (bei Färbung mit Gentianaviolett blaugrünen) und kernlosen gewundenen Harnkanälchen sofort ins Auge und heben sich deutlich ab von den Harnkanälchen mit normal gefärbten Kernen und ohne Gelbfärbung. Das Verhalten der Harnkanälchen ist etwas verschieden; es finden sich auch Bilder, die eine grössere Zahl von Characteristica der 2. Gruppe zeigen, vorwiegend aber finden wir Epithelien von normalem Aussehen, selbst die Stäbchenzeichnung deutlich, die Zellgrenzen im Allgemeinen nicht sichtbar, doch auch sie können sich vorfinden. So bildet denn die Protoplasmamasse einen Hohlcylinder wie im normalen Zustande, dessen Dicke mit der Weite des Lumens etwas schwankt in wechselseitigem Verhältniss. Manchmal haben Epithel und Lumen in dieser Beziehung vollständig normales Verhalten, oder das Epithel erscheint etwas dünner, das Lumen daher etwas ausgeweitet. Die innere Hälfte des Epithels ist hierbei schon durch Abbröckelung verloren gegangen, die in das Lumen gefallenen Massen scheinen in manchen Kanälchen zusammengeschwemmt zu sein und füllen deren Lumen ganz aus, während die meisten leer erscheinen; ja in manchen Kanälchen haben sich die körnigen Massen schon zu Cylindern umgewandelt, worauf wir unten zurückkommen. Hier und da findet man auch diesen dünnen Epithelsaum abgefallen in Form von Stücken, die mehreren Epithelzellen entsprechen können und dann ganz unregelmässig im Lumen liegen. Vollständige morphologische Intactheit findet sich aber nirgends; wenn auch die äussere Form des Epithelmantels erhalten ist, so sind doch meistentheils die Kerne stark verändert. Man kann den Kernschwund in seinen verschiedenen Stadien genau verfolgen (s. Fig. 3, Taf. III); an vielen Stellen fehlen die Kerne vollständig, meistens sind sie augenscheinlich im Zerfalle begriffen. Manche Kerne sind noch recht gut erhalten und präsentiren sich als scharf contourirte glänzende Bläschen, in welchen ganz kleine rothgefärbte Partikelchen nebst dem etwas grösseren, ebenfalls rothgefärbten Kernkörperchen ruhen. Andere Kerne sind schon erheblich grösser, ihr Durch-

Digitized by Google

messer kann fast das Doppelte des normalen Maasses erreichen; wie man sich aber leicht durch Vergleich mit den normalen Kernen überzeugen kann, erfolgt diese Vergrösserung ausschliesslich zu Gunsten der ungefärbten Substanz. Die gefärbten Körnchen sind nicht zahlreicher wie in den kleinen Kernen und liegen daher weiter auseinander. In zweiter Linie fliesst die chromatische Substanz zu einzelnen wenigen (2—6) Körnern zusammen, die alle noch sehr intensiv gefärbt und bedeutend gröber sind als die normalen Körnchen; sie können einen Durchmesser von 0,002 mm und selbst mehr erreichen. Ihre Form kann wechseln, meist sind sie kugelig, doch auch länglich-oval, gebogen, biscuitförmig, meist schwindet ziemlich gleichzeitig der äussere Begrenzungscontour des Kernes; es ist nicht zu entscheiden, ob seine Masse dabei mit der der Kugeln zusammenfliesst, oder nur einfach ihre Tinctionsfähigkeit verliert. Dann liegen jene 2—6 Kugeln in einem hellen runden oder ovalen Hof von Form und Grösse namentlich der grösseren Kerne, der nach aussen direct von dem ungefärbten Protoplasma begrenzt ist. Dieser Hof wird nunmehr kleiner und seine Form unregelmässig, er erhält sich aber in der Regel als schmaler heller Saum, solange die Kugeln der chromatischen Substanz noch nachweisbar sind; damit, dass letztere ihre Fähigkeit, Farbstoffe in sich aufzunehmen, einbüssen, entziehen sie sich der Beobachtung. Für Gentianaviolett bleiben sie etwas länger empfänglich als für Boraxcarmin. — Nicht immer bleiben während dieses Processes die Kerne an ihrem Ort im Protoplasma liegen, manchmal rücken sie nach innen, selbst bis ins Lumen hinein vor, wo sie, wie es scheint, ganz frei, nicht deutlich von Protoplasma umgeben liegen. Dass die beschriebenen Veränderungen sich auf die gewundenen Harnkanälchen beziehen, steht ausser allem Zweifel, denn die zwischen den verschiedenen Labyrinthabtheilungen liegenden Markstrahlen treten als relativ gut gefärbte Partien zwischen den gelbgefärbten und kernlosen Harnkanälchen zu Tage. Allerdings sind auch die Markstrahlen nicht unverändert, wie weiter unten dargethan werden soll.

Die zweite Gruppe von Nieren enthält diejenigen gewundenen Harnkanälchen, bei denen die Nekrose, speciell der Kernmangel eine vollendete Thatsache ist. Bei dieser Gruppe, bei welcher also geringere Dosen (3—6 ccm) nach einmaliger oder doppelter Injection binnen 3 oder 4 Tagen zum Tode führten, finden wir einen Theil der gewundenen Harnkanälchen in gleicher Weise verändert wie oben, nur dass die Kerne meist völlig verschwunden und auch die Bilder des Kernschwundes nicht zu sehen sind. Je mehr aber der

Digitized by Google

Verlauf sich in die Länge zieht, um so zahlreicher werden andere Kanälchen, bei welchen im Lumen bedeutendere Veränderungen vor sich gegangen sind, es lässt sich nicht sicher entscheiden, ob vor der totalen Nekrose des Epithels oder nachher (s. Fig. 5, Taf. III). Es treten diese Kanälchen besonders deutlich hervor an Osmiumsäurepräparaten, die Inhaltsmassen des Lumens färben sich nämlich hierbei auf die intensivste Weise braunschwarz; auch bei Färbung mit Boraxcarmin lassen sie sich in sehr prägnanter Weise erhalten, wenn man die Entfärbung in salzsäurehaltigem Spiritus nicht bis zur vollständig reinen Kernfärbung durchführt. Es zeichnen sich dann die Inhaltsmassen durch eine dunkelrothe Farbe aus. Der Epithelmantel ist also noch gegenüber der Inhaltsmasse erkennbar, vielleicht hier und da auch leicht gelblich gefärbt, aber jedenfalls nur sehr schwach, denn in allen diesen Nieren der 2. Gruppe ist die gelbe Färbung der Rinde auch schon makroskopisch kaum angedeutet. Auch durch körniges Aussehen unterscheidet sich dieser Epithelmantel gegenüber dem Inhalt. Der letztere nun wird von einer homogenen glänzenden Masse gebildet, welche manchmal ganz solide erscheint, meist aber eine mehr oder weniger deutliche Längsstreifung darbietet. Entweder findet sich eine grosse Zahl von kleinsten Lücken und Spalten, die in der Längsrichtung der Harnkanälchen angeordnet sind, oder der centrale Theil des Cylinders zerfällt in schmale Balken von gleichem Verlauf. In anderen Fällen bildet der Cylinder nur einen Mantel um ein centrales Lumen, in welchem in die Länge gestreckte Netze der oben erwähnten Balken sich finden. So kommen wir denn, um die ersten Stadien zu erwähnen, zu Harnkanälchen, wo der Innenfläche des Epithelsaumes eine dünne homogene Schicht anliegt, die, wie die Längsleisten ihrer Innenfläche zeigen, aus den oben erwähnten Balken zusammengeflossen sind, und in dem ziemlich weiten Lumen finden sich dann auch ähnliche Balken oder auch feinere Fäden, deren netzartige Anordnung jetzt deutlicher hervortritt, oder das Harnkanälchen enthält im Lumen nur solche Fäden und Balken in netzartiger Anordnung, ohne dass dieselben irgendwo zu einer grösseren homogenen Masse zusammengeflossen sind. Es kann kaum ein Zweifel darüber sein, dass wir es hier mit fibrinösen Massen zu thun haben. Die Form und namentlich die Anordnung der Balken und Fäden, ihre völlig drehrunde Gestalt, die namentlich auf Querschnitten von Harnkanälchen deutlich hervortritt, ihre homogene Structur, ihr Verhalten zu den Farbstoffen, sowie ihr Blasserwerden und Aufquellen bei längerem Verweilen in salzsäurehaltigem Spiritus zeigen dies aufs Evidenteste.

Digitized by Google

Wir haben also hier ganz die gleichen Erscheinungen, wie sie Litten nach 2 stündiger temporärer Abschneidung der arteriellen Blutzufuhr zu den Nieren erhielt. Inwiefern abgebröckelte Massen des Zellprotoplasmas sich dabei betheiligen, ist nicht zu ersehen; dass es sich hier aber um eine Substanz handelt, welche aus dem Blute kommt, ergibt sich sehr deutlich daraus, dass manchmal der körnige kernlose Epithelsaum dieser Harnkanälchen durch eine schmale Schicht der gleichen glänzenden, bei Carmin dunkelrothen, bei Osmium fast schwarzen Substanz von der Membrana propria abgehoben ist. Es beweist diese Thatsache fernerhin, dass dieses Fibrin aus den Capillaren stammt, welche die Harnkanälchen umspinnen, und nicht etwa aus den Glomeruli, wo übrigens niemals Fibrinnetze von mir gesehen worden sind. Die homogen erscheinenden Cylinder entstehen also aus einem Netzwerk von Fibrinfasern, welche allmählich breiter werden, so dass die Maschen zu kleinen Spältchen sich umwandeln und schliesslich vollständig schwinden. Damit ist aber der Process noch nicht abgeschlossen, gerade das Bild der völlig homogenen structurlosen Cylinder sieht man in den Kanälchen mit noch abgrenzbarem Epithelsaum selten; dagegen sehen wir andere Kanälchen, wo offenbar der Epithelsaum unter Verlust des körnigen Aussehens mit den centralen Cylindern zusammengeflossen ist. Häufig ist dabei das Centrum der ganzen Masse etwas blasser und erscheint, ich möchte fast sagen, wie eingesunken. Das ganze Kanälchen also wird hier von einem durchaus soliden structurlosen Cylinder gebildet.

Markstrahlen.

Die Markstrahlen sind im Ganzen weniger afficirt als das Labyrinth. In denselben sind bekanntlich die aufsteigenden Schenkel und die Sammelröhren vereinigt, sowie nach der Angabe Vieler, die allerdings nicht unbestritten ist, auch die untersten Abtheilungen der gewundenen Harnkanälchen, die an der unteren Grenze der Rinde in die absteigenden Schenkel übergehen. Am leichtesten sind die aufsteigenden Schenkel zu unterscheiden an ihrem kleineren Durchmesser. Auch in unseren Experimenten heben sie sich auch in den intensivsten Fällen am schärfsten von den übrigen Kanälchen ab; sie erscheinen relativ intact, ganz unverändert sind sie allerdings nicht. Die Kerne sind meist noch gut tingirbar, aber der Epithelsaum ist niedrig und im Lumen finden sich blasskörnige Massen oder ganz blasse hyaline Cylinder, die wegen ihrer Blässe leicht übersehen werden können. Es scheint also, dass auch hier die innere Partie

Digitized by Google

der Epithelien sich loslöst und sich zu Cylindern umwandelt. An manchen sieht man aber auch totale Nekrose mit gelber Färbung, d. h. der Epithelsaum hat sich in eine kernlose Masse umgewandelt, die einzelnen Zellen haben sich losgelöst und liegen als entsprechend grosse körnige Schollen ohne Andeutung des Kernes im Lumen von Kanälchen, die entweder völligen oder partiellen Defect des Epithels zeigen, oder auch noch von einem Epithel mit tingirbaren Kernen ausgekleidet sind. — Es liegen also hier die gleichen Veränderungen vor wie an den gewundenen Harnkanälchen, nur in geringerem Grade. Die Bilder der partiellen Nekrose wiegen vor, die der totalen treten zurück.

Die breiten Kanälchen der Markstrahlen zeigen ebenfalls bedeutende Veränderungen, wenn auch in schwankendem Grade. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dieselben seien dort am stärksten und am zahlreichsten verändert, wo die grösste Zahl der aufsteigenden Schenkel die Epithelialnekrose zeigt, oder wo sogar alle aufsteigenden Schenkel derselben erlegen sind; ebenso ist das Epithel derjenigen Kanälchen am stärksten verändert, welche Cylinder enthalten, gleichviel wie sich dieselben ausnehmen. — Die Veränderungen sind folgende: Hier und da fehlt ein Kern, oder er ist nur durch Fragmente vertreten. An der betreffenden Stelle ist das Epithel sehr niedrig, auf der Seite des Lumens angefressen. An anderen Kanälchen sind alle Kerne unregelmässig angeordnet, liegen in wechselnden Distanzen, sind in Zerfall begriffen, welcher sich in ganz gleicher Weise kundgibt wie bei den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen. Einzelne Kanälchen sehen ganz unordentlich aus; das Epithel ist durcheinandergeworfen, das Protoplasma in körnige Massen umgewandelt, in welche die Kerne oder die Kernfragmente eingelassen sind. Einzelne Kanälchen enthalten in ihrem Lumen Fragmente, welche gerade so aussehen wie veränderte Stücke des Epithelsaumes, Stücke, welche Kernfragmente enthalten wie der Epithelsaum selbst; es mögen diese Partikel direct von der Wand herstammen, von derselben sich abgelöst haben und ins Lumen hineingefallen sein. Damit kommen wir zum Verhalten der Lumina, resp. ihrem Inhalt, denn nur selten ist das Lumen frei; im Uebrigen aber ist der Inhalt ein sehr wechselnder. Bald ist das Lumen eingenommen von helleren oder dunkleren feinkörnigen Massen, die in ihrem Aussehen an die nekrotischen Epithelien der gewundenen Harnkanälchen erinnern, die von Kernfragmenten durchsetzt sind, bei denen es sich nicht mehr sicher sagen lässt, ob sie von Epithelien oder von weissen Blutkörperchen herrühren. Nicht immer sind

Digitized by Google

diese körnigen Massen fest zusammengebacken, wie dies bei den Cylindern der Fall ist; sehr oft scheinen die einzelnen Fetzen, Körner und Kerne gegenseitig nur in sehr lockerem Zusammenhange zu stehen. Diese Veränderungen betreffen mehr oder weniger gleichmässig sämmtliche breiten Kanälchen der Markstrahlen. Es fragt sich, ob diese pathologischen Processe eine Unterscheidung der Sammelröhren und der unteren Abtheilungen der gewundenen Kanälchen gestatten, ob eine dieser Arten in erster Linie afficirt ist. Es geht schon aus der Darstellung hervor, dass dies nur in sehr bescheidenem Maassstabe der Fall ist. Es scheinen sämmtliche breiten Kanälchen das gleiche Schicksal zu erleiden, nur das ist zu erwähnen, dass, wenn ein Kanälchen noch relativ normal ist, dasselbe meist an Sammelröhren erinnert. Es scheinen dieselben also doch erst in zweiter Linie zu erkranken.

Grenzschicht und Mark.

Ganz ebenso wie in den Markstrahlen sind auch die aufsteigenden Schenkel in der Grenzschicht verändert. Die absteigenden Schenkel derselben zeigen insofern ein ganz eigenthümliches Verhalten, als sie vollständig normales Epithel haben. Zwar ist ihr Lumen nicht frei, sondern fast constant von körnigen oder homogenen, sehr blassen Cylindern eingenommen, in den hämorrhagischen Nieren auch von Blutcylindern. Dieses normale Verhalten der absteigenden Schenkel, welches auch noch in der Papille durchaus die Regel ist, ist um so auffälliger, als die weiter unten gelegenen Abschnitte der Harnkanälchen, die aufsteigenden Schenkel, so charakteristische Veränderungen aufweisen, ebenso wie die Sammelröhren. Aus der Analogie des Epithels der gewundenen Harnkanälchen und der aufsteigenden Schenkel allein lässt sich dieses Verhalten doch nicht erklären, da ja auch die Sammelröhren, welche ein von dem genannten durchaus verschiedenes Epithel haben, nicht nur in den Markstrahlen, sondern sogar öfters ganz tief unten in der Papille Veränderungen ihres Epithels darbieten. Unten in der Papille sind zwar diese Veränderungen nicht gerade hochgradig, aber doch springen sie in die Augen. Sie bestehen in Kernschwund, Erniedrigung des Epithels an den kernlosen Stellen; gegen innen zu ist das Epithel glatt, nicht angefressen. Auffällig ist wieder, dass gerade diejenigen Sammelröhren, welche Cylinder enthalten, Veränderungen am Epithel in viel ausgesprochenerem Maasse zeigen als solche, welche ein freies Lumen besitzen. Bei den letztgenannten Sammelröhren ist selten Kern-

Digitized by Google

schwund zu constatiren, höchstens ist das Epithel in toto etwas niedriger als normal. Die Veränderungen des Epithels nehmen überhaupt nach der Papille hin ab und die Fälle, in denen noch unten in der Papille wesentliche Veränderungen des Epithels, abgesehen vom Gehalt an Cylindern, zu constatiren sind, gehören zur Minderzahl. Mitunter und namentlich da, wo die Sammelröhren quer getroffen sind, wird dies deutlich, erscheinen die Epithelien sehr stark aufgequollen und der aufgequollene Theil, quasi eine knopfartige Anschwellung, ragt in das Lumen des Kanälchens hinein vor. Oder man sieht auf der Innenfläche des Epithels in grosser Ausdehnung hyaline Kugeln der verschiedensten Grösse liegen, deren Substanz gleiches Aussehen und gleiches Lichtbrechungsvermögen zeigt, wie die Cylinder. An anderen Sammelröhren erscheint das Epithel im Centrum stark aufgehellt, während das körnige Protoplasma nur einen schmalen peripheren Saum bildet; der Kern liegt im Centrum. Alles dies beruht offenbar auf der Aufnahme von verschiedenen Substanzen von Seiten der Zellen, theils schwach lichtbrechenden, wahrscheinlich flüssigen, theils von solchen, welche ihrem eigenen Zellprotoplasma nahe stehen. Dieselben werden zum Theil in das Lumen ausgeschieden und bilden dort einen Theil der Cylinder. Denn die ganze Papille ist dadurch ausgezeichnet, dass ihre Kanälchen von Cylindern geradezu gespickt sind; es finden sich da neben hyalinen Cylindern solche mit Blut, ferner Cylinder mit ganzen Epithelfetzen und Epithelkernen, welche letzteren noch völlig ihr normales Aussehen behalten haben; sie entstammen also den Sammelröhren selbst. Nach unten zu hellen sich die Cylinder auf, ihr homogenes Aussehen nimmt zu, während nach oben zu die Elemente, aus denen sie durch Zusammenfliessen entstanden sind, immer deutlicher werden.

Bevor ich an die Schilderung des Stromas gehe, scheint es mir zweckmässig, auch den Blutgehalt der untersuchten Nieren zu besprechen, der in einzelnen derselben ein recht hervorragender ist. Wie schon von aussen bei der Betrachtung der frisch dem Thiere entnommenen Nieren mehrfach punkt- und fleckenförmige Hämorrhagien ins Auge fielen, finden sich im mikroskopischen Bilde unmittelbar unter der Nierenoberfläche die Arterien strotzend mit Blut gefüllt, ebenso die Venen; endlich sind auch die Lymphräume in der Nachbarschaft der Arterien ganz besonders mit Blut angefüllt und von demselben stark ausgedehnt. In unmittelbarer Nähe der Nierenkapsel sind die von Blut angefüllten Lymphräume besonders häufig und kann hier direct nachgewiesen werden, dass das Blut extravasirt ist zum Theil in das Stroma hinein, zum Theil kann

Digitized by Google

das Blut in der Kapselspalte ganz oberflächlich gelegener Glomeruli nachgewiesen werden. Schon bei Anlass der Beschreibung der gewundenen Harnkanälchen wurde constatirt, dass deren Lumen vielfach von rothen Blutkörperchen eingenommen war, und dass eine nicht unerhebliche Zahl von Cylindern, die in den Harnkanälchen der verschiedensten Abtheilungen stecken, ausschliesslich aus Blut zusammengesetzt erschien. Der Umstand, dass die Hämorrhagien sich nur direct unter der Nierenoberfläche vorfinden, lässt an einen Zusammenhang mit den Venae stellatae denken; etwas Sicheres in dieser Hinsicht anzugeben, ist aber unmöglich.

Während die bisher geschilderten Veränderungen, die leichten Grade von Glomerulonephritis, die schwereren partiellen oder totalen Nekrosen der Harnkanälchenepithelien mit Desquamation und Cylinderbildung bei den bisher genauer untersuchten toxischen Nephritiden sich ebenfalls vorfinden, finden wir dagegen bei der Aloinniere das Stroma in sehr intensiver Weise betheiligt. Allerdings nur das Stroma der Rinde, nicht das des Markes. Mit Ausnahme von zwei Fällen war es in sämmtlichen übrigen mehr oder weniger stark verdickt und von Zellen infiltrirt, mitunter beides in recht auffälligem Grade. Die Zellen finden sich nicht blos an den Knotenpunkten der Stromabalken, sondern auch in diesen selbst, so dass dieselben wie Reihen von Zellen oder lebhaft gefärbten Kernen aussehen, welche die blassen, zum Theil kernlosen Harnkanälchen umsäumen. Diese Veränderung ist eine gleichmässige, nicht herdförmige, etwa in der Umgebung der grösseren Gefässe, besonders der Venen, ausschliesslich oder intensiver.

Wir können also sagen, dass wir die hervorragendsten Veränderungen an den Harnkanälchenepithelien wie dem Stroma gefunden haben, denn die Glomeruli fallen, wenn wir vom Eiweissring absehen, nicht so sehr in die Augen. Es war nun von Interesse, zu erfahren, in welchen Beziehungen diese Veränderungen zu einander und zu der Einwirkung resp. Ausscheidung des Aloins stehen. Darüber kann kein Zweifel sein, dass auf die directe Wirkung des Aloins die Veränderungen der Glomeruli und Harnkanälchen zu setzen sind, und nur die Frage könnte noch erörtert werden, ob diese Substanz ausschliesslich durch die Glomeruli ausgeschieden und die Veränderungen an den Epithelien der Harnkanälchen durch das im Lumen vorbeifliessende Aloin veranlasst werden, oder ob dasselbe in erster Linie durch die Harnkanälchen ausgeschieden würde und durch die Glomeruli erst dann, wenn jene infolge dieser Thätigkeit schon bedeutend geschädigt sind. Für das Letztere spricht entschieden die

Digitized by Google

Thatsache, dass die Veränderungen der Harnkanälchen weitaus intensiver sind als die der Glomeruli.

Wird auch das Stroma direct von dem Aloin geschädigt, oder ist seine Veränderung abhängig von denjenigen der anderen Bestandtheile der Niere, in erster Linie der Harnkanälchenepithelien? Weigert hat bekanntlich zuerst in klarer Weise die letztere Ansicht ausgesprochen und speciell zu begründen versucht. Ich begnüge mich mit dem Hinweise, dass gerade die Aloinniere für diese spricht. Denn abgesehen davon, dass die Veränderung des Stromas sich auf die Rinde beschränkt, wo auch die Veränderungen der Harnkanälchen weitaus am intensivsten sind, lässt sich dafür die Thatsache anführen, dass die Veränderung des Stromas mit der Dauer des Experimentes wächst. Die beiden Fälle, wo es normales Verhalten zeigte, verliefen binnen der ersten 24 Stunden tödtlich. Um grössere Klarheit über diesen Punkt zu erhalten, wurde jene Reihe von 4 Versuchen gemacht, bei welchen nach 1 maliger Injection von 4 ccm 5 proc. Aloinlösung das erste Thier nach 12 Stunden, das zweite nach 24 Stunden, das dritte nach 48 Stunden, das vierte nach am Anfang des dritten Tages wiederholter Injection, nach 72 Stunden getödtet wurde. In der That war nur bei dem letzten Kaninchen die Verbreiterung und Zellinfiltration des Stromas nachzuweisen, bei den übrigen war es normal, obgleich schon nach 48 Stunden die Nekrose der Epithelien vieler gewundener Kanälchen deutlich ausgesprochen war. Im Uebrigen stellt die Veränderung nur geringere Grade der oben beschriebenen dar; nur das wäre noch hervorzuheben, dass bei diesen geringen Dosen, welche kein rasches und plötzliches Absterben der Epithelien zur Folge haben, zuerst eine vacuoläre Umbildung derselben eintritt. Ihr Binnenraum hellt sich auf, er wandelt sich zu einem grossen, verwaschen begrenzten Hohlraum um, in welchem der Kern liegt; am auffallendsten tritt dies an Osmiumsäurepräparaten hervor, ist aber auch nach den anderen Härtungsmethoden deutlich.

2. *Chronische Intoxication.*

Die eingangs stehende Tabelle ergibt als kleinste injicirte Gesammtdosis 10 ccm, als grösste Dosis 45 ccm; das Versuchsthier mit der letzterwähnten Dosis weist zugleich die längste Lebensdauer mit 40 Tagen auf, während die kürzeste Lebensdauer mit 7 Tagen einem Kaninchen zukommt, welches während dieser Zeit 12 ccm injicirt bekam.

Digitized by Google

Makroskopisch zeigten die frisch dem Thiere entnommenen Nieren fast constant eine Trübung und Gelbfärbung der Rinde, letztere nur schwach. In dem exquisitesten 40tägigen Falle waren die Nieren bei glatter Oberfläche stark verkleinert. Bei wenigen Nieren waren an der Oberfläche hämorrhagische Punkte und Streifen zu sehen. Die Harnmenge verhielt sich ebenso different wie in den acuten Fällen. Der Harn selbst, wenn die chemische Prüfung möglich war, zeigte sich constant eiweissreich. An mikroskopischen Beimengungen des Harns sind aufzuführen: Rothe und weisse Blutkörperchen, Blasenepithelien, Krystalle von kohlensaurem Kalk, körnige und hyaline Cylinder.

Ebenso constant wie in den acuten Fällen war der Darminhalt fest.

Die Veränderungen der Glomeruli sind gering, selbst bis zum 40. Tage war es kaum möglich, irgend welche erhebliche Grade derselben zu erzeugen. Eine Steigerung des Processes, die wir oben bei den acuten Fällen kennen lernten, zu erzeugen, gelang eigentlich nur am Kapsel- und Glomerulusepithel, dessen Schwellung an dem Falle längster Dauer (40 Tage) eine sehr erhebliche war. Die Capillaren dagegen waren immer normal und niemals war ich im Stande, eine Verdickung ihrer Wand etwa als Vorstadium der fibrösen Schrumpfung constatiren zu können. Im Kapselraume fand sich mitunter eine durchsichtige Gallerte, in welche die Capillaren eingebettet schienen; an gekochten Präparaten war an manchen ein ziemlich dünner Eiweissring oder -Halbmond zu constatiren, der seine grösste Dicke an der Abgangsstelle des gewundenen Kanälchens hatte. Ein fast regelmässiger Befund waren freie rothe Blutkörperchen, die sich vereinzelt, wie in grösserer Zahl vorfanden; sodann waren auch Kerne zu sehen, die zum Theil epithelialer Natur sind, vielleicht auch farblosen Blutkörperchen angehören.

An den gewundenen Harnkanälchen sind ganz constant Veränderungen zu vermerken. Die Gelbfärbung kommt wie bei den acuten Fällen nur den Kanälchen mit Stäbchenepithel zu; während sie aber bei den acuten Fällen so exquisit war, kann sie hier kaum in Betracht kommen, nur wenige Nieren zeigen einen schwach gelblichen Ton. — Der Befund am Epithel der gewundenen Harnkanälchen ist im Grossen und Ganzen ein sehr uniformer, in den Einzelheiten ein sehr mannigfaltiger. Im Wesentlichen handelt es sich um offenbare Nekrose des Epithels, und zwar in sehr ausgedehntem Maassstabe. Das gesammte Protoplasma ist in eine feinere körnige oder gröbere schollige Masse umgewandelt; die Zellgrenzen sind

Digitized by Google

nicht sichtbar, die Strichelung des Epithels ist nur noch ganz ausnahmsweise am äussersten Rande des früheren Epithelsaumes wahrzunehmen. Auch hier ist wieder die Thatsache hervorzuheben, dass die innersten Partien der Wand des Harnkanälchens stets am stärksten mitgenommen sind, die äusseren sind viel resistenter. — Die Harnkanälchen bei den verschiedenen Nieren haben nun im Einzelnen ein sehr differentes Aussehen. In einzelnen Fällen macht das Harnkanälchen einen ganz ähnlichen Eindruck wie bei einzelnen acuten Nieren. Sie sehen aus wie blasse, vielleicht leicht gelbliche Bänder (resp. wie Scheiben auf dem Querschnitt), körnig, hier und da mit helleren glänzenden Schollen, und zwar ist auch das Lumen durch diese nämliche Masse ersetzt, so zwar, dass die ganze Breite des Harnkanälchens ohne Unterbrechung von der beschriebenen Masse eingenommen ist; mitunter ist das Lumen durch eine seichte scheinbare Einsenkung oder durch eine unregelmässig gerissene Spalte angedeutet. — Bei vielen anderen Nieren ist das Epithel ebenfalls in körnige, resp. schollige Massen verwandelt, aber die Massen sehen zerrissen aus, sind unregelmässig zusammengewürfelt. Ein Lumen ist fast regelmässig vorhanden, entweder nur spaltförmig mit aufgerissenen Rändern oder dann breiter auf Kosten der Wand des Harnkanälchens. Diese Wand ist von innen her mehr oder weniger stark angefressen, resp. die nekrotischen Massen, aus welchen die Wand zusammengesetzt ist, stossen sich ab, so dass dieselbe immer schmäler und schmäler wird. In einer Niere ist dieser Zerfall so weit gediehen, dass ganze Stücke aus der Wand fehlen, so dass da, wo zwei gleichartig defecte Stellen in zwei benachbarten Harnkanälchen zusammenstossen, die Lumina dieser letzteren nur durch das Stroma getrennt sind. Mitunter können die ausgefallenen Stücke der Wand noch im Lumen beobachtet werden, meist sind sie aber schon nach unten gewandert und mehr und mehr einem körnigen Zerfall anheimgefallen. Nicht selten hängen die im Lumen liegenden epithelialen Fetzen mit der Wand noch durch feine fädige Gebilde zusammen. Seltener wird der Inhalt der Lumina auch von rothen Blutkörperchen gebildet.

Die Kerne der derartig nekrotisirten Epithelien sind in der mannigfaltigsten Weise verändert; es muss hier aber gleich betont werden, dass die Veränderungen der Kerne durchaus nicht Schritt halten mit denjenigen des Protoplasmas, wenn überhaupt eine solche Trennung des Symptomenbildes der Epithelnekrose, bei der ja die Kernveränderungen nicht den geringsten Antheil ausmachen, gestattet ist. Der Deutlichkeit wegen schien es indicirt, die Veränderungen

Digitized by Google

des Protoplasmas und diejenigen der Kerne besonders zu schildern. Die Veränderungen der Kerne halten sich also nicht an diejenigen des Protoplasmas im Sinne einer gleichmässigen Proportion; dort wo das Epithel in sehr auffälliger Weise zerstört ist, die Wand auf einen schmalen Saum reducirt, sind die Kerne noch relativ gut erhalten; sie stehen in Reih und Glied in diesem restirenden Saum, allerdings viel blasser als in der Norm, oder sind meistens Kerne in auffälliger Unordnung: sie haben ihre Stelle verlassen und sind mehr oder weniger weit gegen das Lumen zu vorgerutscht. Diese Wanderung wird wohl eine passive sein, indem die Kerne sammt dem zugehörigen Protoplasma in das Lumen vorzurücken bestrebt sind. Dieser letztere Process ist offenbar viel langsamer vor sich gegangen als da, wo trotz der grossen Defecte die Kerne noch an Ort und Stelle sich befinden; hier machte sich der Zerfall sehr rasch, und zwar wurde das nekrotische Protoplasma Stück für Stück in das Lumen hinein abgestossen, ohne dass eine nekrotische Epithelzelle Zeit gehabt hätte, in toto gegen das Lumen hin vorzuwandern. Dieser letztere Process wäre in Anspruch zu nehmen für die Harnkanälchen, bei denen die Kernwanderung deutlich ist. Hier ist die Nekrotisirung quasi eine allgemeinere und verlangsamte, dort eine sehr rasche und ungestümere.

Abgesehen von den Ortsveränderungen der Kerne sind die letzteren auch sonst noch stark afficirt, und zwar im Sinne des Zerfalls, der sich in verschiedener Weise geltend macht, und zwar hauptsächlich in zwei Formen; bei der einen ist die gesammte chromatische Substanz verschwunden und nur noch das blasse, scharf contourirte Kernbläschen zurückgeblieben, bei der anderen ist das Kernbläschen verschwunden, die chromatische Kernsubstanz allein ruht noch in der nekrotischen Protoplasmamasse; dann fliessen entweder die gefärbten Kernkörperchen und Partikelchen zu einem Gebilde zusammen, welches vielleicht die Hälfte oder $^3/_4$ der Grösse des Kerns eines farblosen Blutkörperchens erreicht. Oder aber es schwinden auch die Bestandtheile der chromatischen Substanz, nur noch winzige Partikelchen sitzen in dem nekrotischen Epithel; endlich verschwinden auch die letzten Spuren des Kerns und die trostlose Oede des körnig zerfallenen nekrotischen Epithels bietet gar keine Abwechselung mehr. Noch ist ein Zusammenhang festzustellen zwischen der Kernwanderung und dem Grade des Kernzerfalls, in dem Sinne, dass diejenigen Kerne am stärksten verändert zu sein pflegen, welche in ihrer Wanderung nach innen am weitesten gekommen sind, was ja auch sehr natürlich ist.

Digitized by Google

Endlich ist noch eine Form der Kernanomalien zu erwähnen; in zwei Nieren, von den Versuchsthieren mit 15- und 17tägiger Lebensdauer herstammend, sind die Kerne sehr blass, der Kernbläschencontour ist gut erhalten, die chromatische Substanz mehr oder weniger stark geschwunden; diese blassen Kerne nun sind stark gequollen, und zwar betrifft die Quellung die ungefärbte Kernsubstanz.

Die gegebenen Kernschilderungen sind nicht so zu verstehen, dass alle Kerne in irgend einer der beschriebenen Weisen verändert seien; es finden sich noch eine ganz hübsche Anzahl ganz intacter Kerne, aber immerhin fällt bei jedem Kern auf, dass die Tinction nicht mehr der Norm entspricht, sondern offenbar durchwegs gelitten hat. — Man sieht also wohl nirgends ein normales gewundenes Harnkanälchen; in allen sind Veränderungen, aber die letzteren sind durchgängig geringer wie in den acuten Fällen; es handelt sich nur selten um rasch eintretende Totalnekrose, sondern um meist langsamen Zerfall mit Abbröckelung der inneren Partien und allmählichem Zerfall des Kerns. — Der Inhalt der Lumina der Harnkanälchen ergibt sich nach dem Gesagten von selbst; er besteht aus den nekrotischen Stücken der Wand, welche sich abgelöst haben, also aus körnigen Massen mit Kernen oder Kernfragmenten, sei es farblosen leeren Kernbläschen, sei es gefärbten Kernpartikelchen. Dass die nekrotischen Stücke mitunter mit der Wand noch in lockerem Zusammenhange stehen, ist schon oben bemerkt worden. Als fernerer Inhalt der Lumina wären vereinzelte rothe Blutkörperchen zu nennen, welche namentlich in Osmiumsäurepräparaten deutlich sind.

Markstrahlen. Die aufsteigenden Schenkel zeigen die nämlichen Veränderungen wie die gewundenen Harnkanälchen, nur in viel geringerem Grade. Das Epithel ist wieder in eine trübe körnige Masse verwandelt, doch ist am Rande noch die Strichelung mitunter recht deutlich. Auch hier ist das Epithel nach der Seite des Lumens hin aufgefranst, es scheinen aber doch nur die innersten Partien des Epithelsaums sich losgestossen zu haben, so dass das Lumen dadurch verbreitert erscheint. In einem Falle waren die Harnkanälchen in ihrer ganzen Breite inclusive Lumen in eine einzige körnige Scheibe, resp. in ein einziges Band verwandelt, ohne dass das Lumen deutlicher ausgeprägt war als etwa durch eine leichte Aufhellung. In den sämmtlichen übrigen Fällen war das Lumen erhalten, wenn auch nicht frei, sondern von körnigen, trüben Massen eingenommen, welche offenbar von den gewundenen Harnkanälchen herstammen und sich nach und nach fester zusammenballten, so dass sie das Aussehen von compacten Cylindern besitzen,

Digitized by Google

in welche Epithelkerne in allen Stufen des Zerfalls eingelassen sind. Einen Theil des Inhalts der Lumina bilden auch die losgestossenen Bröckel der Wand der aufsteigenden Schenkel selbst. Es gibt übrigens auch aufsteigende Schenkel, deren Epithel nach innen zu ganz glatt abschneidet, deren Nekrose nur durch den Kernzerfall angedeutet ist. Im Grossen und Ganzen sind die Kernveränderungen verhältnissmässig geringgradig; die meisten Kerne sitzen an Ort und Stelle, nur ausnahmsweise wird einer auf seiner Wanderung nach dem Lumen hin angetroffen — und auch hier gilt wieder der Satz, dass diejenigen Kerne die am stärksten veränderten sind, welche in der Wanderung am weitesten gekommen sind; die Bilder des Kernzerfalles sind die schon oft beschriebenen, in zwei Formen geschilderten: entweder Schwund des Kernbläschens und erst nachher der chromatischen Substanz — oder die umgekehrte Reihenfolge. Eine grosse Zahl von Kernen ist entweder völlig intact oder nur durch ihr blasses Aussehen auffällig. In einzelnen Nieren waren die Kerne in grösster Unordnung durcheinandergeworfen, selten einer an der richtigen Stelle. Als postmortale Erscheinung sind wohl die Bilder aufzufassen, bei denen das gesammte Epithel, bei Querschnitten beispielsweise der ganze Epithelring, ob stärker oder weniger stark verändert, bleibt sich gleich, von der Unterlage abgehoben war und durch eine ziemlich breite Spalte von derselben getrennt. — Wie in den gewundenen Harnkanälchen, so finden sich hier mitunter auch rothe Blutkörperchen in mässiger Anzahl im Lumen.

Die Sammelröhren zeigen an ihrem Epithel ebenfalls Veränderungen, die aber gegenüber den eben beschriebenen recht geringe Grade erreichen. Im Allgemeinen erscheint das Epithel in toto etwas niedriger als normal, meist schneidet es nach innen zu scharf ab und ist nur dort etwas angefressen, wo in einer Epithelzelle ein Kern fehlt oder nur noch durch Fragmente repräsentirt ist. Dies ist ein relativ häufiger Befund, dass nur an einer oder zwei Epithelzellen die Kerne fehlen und das Epithel nach innen zu arrodirt ist, während die übrigen Epithelien durchaus normales Verhalten zeigen, abgesehen von blassem Aussehen der Kerne. — Der Inhalt der Lumina ist ein verschiedener, bald bilden ihn hellere oder dunklere körnige Cylinder, deren Genese klar ist, bald schöne hyaline Cylinder, welche offenbar ein Umwandlungsproduct der ersteren repräsentiren, bald endlich ist es Blut, welches das Lumen ausfüllt. Die körnigen Cylinder führen nicht selten epitheliale Kernfragmente mit sich; ein seltener Befund sind weisse Blutkörperchen. Mitunter sind die körnigen Massen nur sehr locker aneinandergefügt, zeigen Lücken

Digitized by Google

und Spalten, die meisten aber sind bereits zu richtigen Cylindern, zu Ausgüssen der Harnkanälchen zusammengebacken.

Das Stroma. Mit Ausnahme einer einzigen Niere ist dasselbe bei allen stark verbreitert und stark mit Zellen infiltrirt; auch in der die Ausnahme bildenden Niere ist die Quellung des Stromas evident, aber verhältnissmässig viel weniger stark als bei den übrigen 9 Nieren. Die Zellinfiltration ist überall, zumal an den Knotenpunkten sehr stark, aber auch zwischen den Harnkanälchen liegen Kern an Kern und bilden ganze Reihen. Die Harnkanälchen sind durch recht breite Bindegewebsbalken von einander getrennt. Nur in einem einzigen Falle ist die Quellung des Stromas soweit gediehen, dass dadurch die Harnkanälchen geschädigt wurden im Sinne einer ganz bedeutenden Verengerung. Diese Niere gehörte einem Kaninchen, welches 40 Tage lang nach der 1. Injection lebte und während dieser Zeit 15 Dosen 5proc. Aloinlösung à 3 ccm erhielt. Die Verbreiterung des Stromas ist hier eine ganz gewaltige. Die Nieren dieses Versuchsthieres waren makroskopisch insofern verändert, als sie trotz dessen Grösse ganz entschieden kleiner als normal erschienen. Aber ihre Oberfläche war glatt. Die Verkleinerung schien auf der Schnittfläche eine gleichmässige zu sein, nicht vorzugsweise die Rinde zu betreffen. Auf die Consistenz resp. Brüchigkeit habe ich nicht geprüft. Die Verdickung des Stromas ist eine ganz gleichmässige; nur die oberflächlichsten Partien der Rinde scheinen stärker erkrankt zu sein und enthalten fast nur ganz schmale, stark pigmenthaltige Harnkanälchen von etwa 0,02 mm Durchmesser, die zum Theil ganz von ihrem Epithel ausgefüllt werden, während die Balken des Stromas das Doppelte erreichen können. Im übrigen Theil der Rinde beträgt die mittlere Breite der Stromabalken gegen 0,01 mm; indessen verbreitern sich die Knotenpunkte vielfach zu einem Maasse, welches den normalen Dimensionen der Harnkanälchen gleichkommt. Und hier ist die Verbreiterung eine gleichmässige; es lassen sich keine Unterschiede zwischen Labyrinth und Markstrahlen erkennen. Das Stroma ist deutlich faserig und enthält eine mässige Zahl von ovalen Kernen. Ebenso wie das Stroma zwischen den Harnkanälchen ist auch die Glomeruluskapsel verdickt, aber nicht besonders stark, der Glomerulus selbst etwas klein, 0,08 mm, ohne aber anatomische Veränderungen, etwa Verdickung der Capillarwände erkennen zu lassen. Er scheint auch nur comprimirt zu sein.

Der Blutgehalt der Rinde ist ein sehr wechselnder; in ungefähr der Hälfte der Nieren ist er gar nicht auffallend stark, in der

Digitized by Google

anderen Hälfte dagegen ganz erheblich, und zwar hält er sich nicht, wie bei den acuten Fällen, ausschliesslich an die direct unter der Nierenoberfläche gelegenen Partien, sondern die Rinde ist in toto blutreicher als normal, Venen und Arterien sind strotzend mit Blut gefüllt. Endlich ist auch eine capillare Hyperämie zu constatiren, welche in einem Fall einen sehr hohen Grad erreicht; die Capillaren sind hier auf das Doppelte ihres normalen Lumens erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Dass rothe Blutkörperchen in den Kapselspalten und den verschiedenen Harnkanälchen zu sehen waren, ist schon bemerkt worden; sonst scheinen keine Extravasate vorzuliegen.

Im Mark zeigen die absteigenden Schenkel durchaus normales Verhalten. Nur einmal fand sich ihr Epithel ganz deutlich und zwar recht erheblich gequollen; dabei waren die Kerne blasser als normal. Auch sie enthalten Cylinder, bald körnige, mit Vorliebe hyaline. Ueber die aufsteigenden Schenkel im Mark lässt sich bezüglich des Epithels nichts Neues anführen, es zeigt durchaus das nämliche Verhalten wie in den Markstrahlen; eigenthümlich ist dagegen in einzelnen Nieren ihr Inhalt, der übrigens auch den Sammelröhren zukommt. Es finden sich nämlich im Lumen glänzende, scharf contourirte, durchaus farblose Blasen oder Blättchen von runder Form, durchschnittlich etwa um die Hälfte grösser als ein Epithelkern. Diese Gebilde liegen aneinandergereiht beisammen, füllen das Harnkanälchen oft auf lange Strecken ganz aus. Mit Rücksicht auf die Grösse und Form liesse sich bei der Deutung dieser Gebilde an leere Kernbläschen denken. Es wurde anlässlich der Schilderung des Kernzerfalles ausdrücklich betont, dass derselbe in 2 Formen beobachtet werden könne, wovon die eine durch primäres Zugrundegehen der chromatischen Substanz und Zurückbleiben des leeren Kernbläschens charakterisirt wurde. Dass solche leere Kernbläschen vorliegen möchten, dafür sprechen auch Uebergangsstadien, indem sich Kernbläschen vorfinden, die auf der einen Hälfte noch in Protoplasma eingebettet sind, zur Hälfte freiliegen; in jener Hälfte enthält sie noch chromatische Substanz, deutlich gefärbt, die andere erscheint dagegen ganz leer und sieht den genannten leeren Kernbläschen ganz ähnlich. Diese Uebergangsgebilde sind stark gequollen. Bei der Schilderung des Kernzerfalles in den gewundenen Harnkanälchen wurde auch einer auffälligen Schwellung der Kerne Erwähnung gethan, welche sich auf die ungefärbte Kernsubstanz bezog; auch dieses Moment scheint für die Auffassung jener Bläschen

Digitized by Google

als leere Kernbläschen zu sprechen. — Die Sammelröhren zeigen in einzelnen wenigen Nieren noch unten in der Papille leichte Veränderungen; hier und da fehlt ein Kern im Epithel, letzteres ist an der entsprechenden Stelle etwas angefressen. — Noch ist einer Veränderung des Epithels der Sammelröhren zu gedenken, welche zwar ein seltener, aber doch recht typischer Befund war (s. Fig. 4, Taf. III). Die Epithelien eines Querschnittes sind nämlich hier und da gegen das Lumen hin aufgequollen, wie blasenförmig aufgetrieben, in das Lumen hinein vorragend, die Vorragung ist homogen, stärker glänzend als die übrige Zellsubstanz und von ihr durch eine helle Spalte abgetrennt. — Der Inhalt der Sammelröhren ist wieder sehr wechselnd; bald sind es körnige Massen mit Kernfragmenten, bald Massen, deren epithelialer Ursprung ganz evident ist, indem sie noch ganze Kerne enthalten. Sehr häufig sind hyaline Cylinder, mitunter central durchlöchert; dann sind auch die oben geschilderten leeren Kernbläschen zu sehen, ferner vereinzelte rothe Blutkörperchen. Einzelne Cylinder sind ausschliesslich aus rothen Blutkörperchen zusammengesetzt, deren Contouren noch ganz weit unten in der Papille deutlich sich abheben, während die Cylinder epithelialen Ursprunges ihre Metamorphose, ich meine die Umwandlung in hyaline Cylinder, in verhältnissmässig viel kürzerer Zeit vollenden.

Endlich verdienen auch seltsame Gebilde in den Sammelröhren Erwähnung, welche besonders an Osmiumsäurepräparaten deutlich sind. Ich möchte sie als Schaltzellen bezeichnen. Sie stellen sich nicht immer in gleicher Weise dar. Fig. 1, Taf. III zeigt sie in der Form, in welcher ihre Bedeutung als Zellen sofort hervortritt. Ihr homogenes, stark glänzendes Protoplasma, welches den rundlichen Kern nur wenig deutlich hervortreten lässt, ihre geringere Grösse unterscheiden sie leicht von den gewöhnlichen hellen Cylinderepithelien, in denen der Kern auf das Deutlichste seine Structur zeigt. Ihre seitlichen Begrenzungslinien erscheinen etwas eingebuchtet, die Ecken stehen etwas zackenartig vor und manche Zellen erhalten dadurch eine Form, die an ein Knochenkörperchen erinnert; indessen glaube ich, dass dies schon eine pathologische Erscheinung ist, bedingt durch Aufquellen der anstossenden Zellen, deren Inneres zu einer hellen, kernhaltigen Vacuole von allerdings verwaschener Begrenzung umgewandelt ist. In das Lumen ragen die Schaltzellen knopfförmig hervor, vielleicht ist auch dies eine Wirkung des Druckes von Seiten der Umgebung; ebenso verbreitern sie sich auch an der Basis etwas. Dies ist nicht das gewöhnliche Bild. An anderen Stellen stellen sie sich dar in Form von längeren Balken, welche netzartig verbunden,

Digitized by Google

die hellen Epithelien in ihre Maschen einschliessen; die Balken haben eine Breite, die ungefähr dem Durchmesser jener Zellen entspricht, und zerfallen durch quere gebrochene Linien in einzelne kleinere, polyedrische Abtheilungen, die Zellen entsprechen. Die dunkle Substanz dieser Zellen scheint direct mit den schmalen Kittleisten zusammenzuhängen, welche die benachbarten hellen Zellen von einander trennt.

Diese Schaltzellen finden sich nach der Papille hin; nach oben hin werden sie sparsamer. Ich muss es weiteren Untersuchungen überlassen, festzustellen, ob diese Schaltzellen identisch sind mit den eigenthümlich glänzenden homogenen Zellen, welche Schachowa[1]) in den Sammelröhren, und zwar in ganz frischen Präparaten beobachtet hat. Auch erinnere ich hier an die Angaben von Cornil und Eliaschoff über die Veränderungen der Sammelröhren bei Cantharidinintoxication. Es fanden dieselben in diesen Kanälen in der Nähe der Papille zwei Zellformen, grosse gequollene kugelige Zellen, zwischen welchen ziemlich schmale, von den Seiten her plattgedrückte Zellen eingekeilt waren, welche von Eliaschoff wegen ihrer Lage und Form für eingedrückte Cylinderepithelien erklärt werden; die grossen kugeligen Zellen hält sie für farblose Blutkörper. Cornil dagegen sieht die letzteren für Epithelien und die ersteren für farblose Blutkörper an. Ich möchte vermuthen, dass beide Unrecht haben und dass die von Eliaschoff aufgeworfene Frage, ob auch der untere Theil der Sammelröhren zwei Formen von Epithelzellen enthalte, wie dies Schachowa für den oberen Theil nachwies, bejahend zu beantworten sei. Ich sah in den Aloinnieren, wie mir scheint, die früheren Stadien dieses Aufquellens der hellen cylindrischen Zellen, welches bei Cantharidin in so excessiver Weise eintritt.

Was den Blutgehalt des Marks anbelangt, so ist in einzelnen Fällen eine sehr starke Hyperämie und starke Erweiterung der Vasa recta und auch der Capillaren unten in der Papille zu constatiren.

II. Oxalsäureintoxication.

Ueber die Einwirkung der Oxalsäure auf die Nieren liegen Berichte vor von Kobert und Küssner[2]) und von Fränkel[3]), aus

1) Inaug.-Dissertation. Bern 1876.
2) Virchow's Archiv. LXXVIII. Bd.
3) Zeitschrift für klin. Medicin. 1881. II. Bd.

Digitized by Google

welchen ich, soweit es die Nieren und den Harn betrifft, in Kürze Folgendes entnehme:

Der Harn war bei acuten Fällen äusserst spärlich, enthielt Eiweiss und mikroskopisch Krystalle reiner Oxalsäure oder ihrer Salze, ferner Nierenepithelien und zarte hyaline Cylinder. Die Harnkanälchen der Rinde waren mit Oxalaten ausgestopft, welche mehr und mehr nach dem Mark hin vorrücken, so dass in chronischen Fällen die Rinde fast frei ist, während nur die Harnkanälchen des Marks von den Oxalatkrystallen eingenommen sind, was nur auf Fortschwemmung beruht. Ob die Epithelien von den Oxalatkrystallen nur incrustirt werden, oder ob letztere frei im Lumen liegen, wird unentschieden gelassen. — Das Stroma wurde auch in chronischen Fällen völlig intact gefunden.

Ich habe nur 5 Versuche angestellt.

Nr.	Anzahl ccm	Anzahl der Injectionen	Injection von	Nach	
1	1,5	5	Kali oxalicum	5 Tagen	Todtgefunden
2	1,0	5	" "	5 "	Getödtet
3	1,0	3	Acid. "	3 "	Getödtet
4	3,0	2	" "	36 Stunden	Getödtet
5	6,0	2	" "	36 "	Todtgefunden

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen, denen die Oxalsäure- oder Oxalsäuresalzlösungen subcutan injicirt wurden, und zwar stets zu 10 Proc. in Wasser gelöst.

Die Harnmenge der Thiere verhielt sich sehr verschieden; zwei Kaninchen enthielten die Blase bei der Section voll Harn, bei zwei anderen war die Harnblase ganz leer, bei einem Kaninchen endlich war die Harnmenge eine mittelmässige. Der Harn zeigte da, wo er der Quantität wegen mikroskopisch untersucht werden konnte, verschiedene Beimengungen, so Blasenepithelien, Briefcouvertkrystalle (oxalsaurer Kalk), schöne hyaline Cylinder, ferner auch stark gekörnte Cylinder, endlich auch hyaline Cylinder, die mit ganz feinen Oxalatkrystallen wie bestäubt aussahen.

Die Nieren zeigten makroskopisch nichts Auffälliges. Behufs mikroskopischer Untersuchung wurden sie in ganz gleicher Weise gehärtet und gefärbt wie die Aloinnieren, zum Theil auch frisch und ungefärbt untersucht.

Auch die Oxalsäure afficirt nicht ausschliesslich die Harnkanälchen, sondern Glomeruli und Stroma sind ebenfalls betheiligt. Allerdings wiegen auch hier die Veränderungen der Harnkanälchen vor

Digitized by Google

oder fallen wenigstens am meisten in die Augen, indess möchte ich, da auch ihre Veränderungen im Grossen und Ganzen nur gering sind und nur an beschränkten Stellen hochgradig werden, dieselben doch nicht so in den Vordergrund schieben wie bei Aloin, Chrom etc. etc.

Die Glomeruli sind nicht in allen Fällen deutlich afficirt; wo eine Veränderung sich erkennen lässt, sehen wir einen meist schmalen Eiweissring und Schwellung sowohl des Glomerulusepithels als auch, und ganz besonders des Kapselepithels.

Bei der Untersuchung der gewundenen Harnkanälchen kommt es nach den vorliegenden Veröffentlichungen wesentlich auf die Frage an, in welcher Beziehung die Oxalatkrystalle zu dem Epithel der Harnkanälchen stehen. Indessen ist dies nicht die einzige Veränderung, die sich vorfindet. Auch an den Stellen, wo keine Krystalle sich finden, sind die Epithelien der Rindenkanälchen nicht ganz normal. Aber die Veränderungen sind relativ unbedeutend und treten erst bei stärkerer Vergrösserung mit Sicherheit hervor. Bei schwacher Vergrösserung dagegen sieht man nur wenig von ihnen, ja häufig erscheint das Präparat, namentlich im Vergleich zu den intensiven Veränderungen der Aloinnieren völlig normal. — Die nachweisbaren Veränderungen sind vollständig die gleichen, wie wir sie als Anfangsstadien der Aloinnieren gefunden haben, gleichsam eine partielle und allmählich eintretende Nekrose. Eine ausführliche Schilderung ist daher nicht nöthig. Das Protoplasma zeigt keine deutliche Stäbchenepithelzeichnung, während, wie wir oben sahen, bei den rasch abgestorbenen Epithelien der acutesten Aloinintoxication dieselbe conservirt war. Dagegen findet sich vielfach Anschwellung der Epithelien mit vacuolärer Umbildung, welche gerade das kernhaltige Centrum betrifft. Hier und da ist das körnige Protoplasma auf einen ganz schmalen Randsaum reducirt, während der Kern in der grossen wasserklaren Höhle liegt. Noch deutlicher und constanter sind die Kerne verändert. Mangelhafte Färbung derselben, Aufquellen zu Gunsten der nicht gefärbten Substanz, Zusammenfliessen der chromatischen Substanz zu wenigen oder nur einer einzigen Kugel, vollständiger Verlust der Tinctionsfähigkeit an den gequollenen hellen Kernen, ferner stark tingirbare Kernbröckel im Protoplasma oder auch im Lumen der Harnkanälchen, unregelmässige Formen der noch sichtbaren Kerne, schliesslich ein Vorrücken derselben nach dem Lumen hin und vollständige Loslösung vom Protoplasma, sowie Kernarmuth des restirenden Epithels — das sind die Bilder, die man in reicher Mannigfaltigkeit bei genauer

Digitized by Google

Betrachtung erkennen kann. Hier und da finden sich auch kleine homogene, dunkel gefärbte Kerne, wie von farblosen Blutkörperchen, sowohl im Lumen wie auch im Protoplasmasaum des Epithels, ohne dass es möglich ist, um diese Kerne einen zugehörigen Theil des Protoplasmas zu einer kugeligen Zelle abzugrenzen. — Das Lumen der Harnkanälchen ist häufig ganz leer oder es enthält körnige Massen oder auch hyaline Cylinder, ganz blass, letztere in der Regel zusammen mit stark erniedrigtem Epithel.

Was die Krystalle anlangt, so begnüge ich mich als Nichtkrystallograph mit der Bemerkung, dass dieselben theils Nadeln zu sein scheinen, die isolirt oder auch in radiärer Anordnung zu grösseren Drusen, etwa von dem Durchmesser der Harnkanälchen, zusammengelagert sind. Ferner sieht man auch rundlich ovale Scheiben, die zum Theil isolirt sind; aber auch sie scheinen, mit den Flächen aneinandergelagert, zu ähnlichen Drusen vereinigt zu sein. Die Frage, welches Salz der Oxalsäure vorliegt, muss ich dem Chemiker zur Beantwortung überlassen; Briefcouvertformen, die für den Gehalt des Harns an oxalsaurem Kalk so charakteristisch sind, habe ich in den Nieren nicht gesehen. Nur von den scheibenförmigen Krystallen kann ich mittheilen, dass sie manchmal auch im Protoplasma der Epithelien zu liegen scheinen. Meistens liegen sie im Lumen, und zwar sieht man gar nicht selten ziemlich zahlreiche nadelförmige Krystalle ohne regelmässige Lagerung frei im Lumen liegen. Da jedoch, wo grössere Massen, namentlich die Drusen sich vorfinden, liegen sie in der Regel ganz deutlich in einem hyalinen Cylinder. Das Epithel erscheint dabei häufig comprimirt, lässt sich aber nur bei den intensivsten Fällen nicht mehr deutlich von dem übrigen Inhalt abgrenzen. Seine Kerne sind dabei stark verlagert, zu unregelmässigen Gruppen zusammengedrängt.

Was die übrigen Kanälchen anlangt, so sind noch die aufsteigenden Schenkel relativ stark verändert. Ihr Epithel ist sehr stark erniedrigt, ihr weites Lumen von blassen hyalinen Cylindern eingenommen. In den Sammelröhren konnte ich, abgesehen von einer Quellung und mangelhaften Färbung der Kerne keine Veränderungen erkennen. Krystalle finden sich sowohl in den aufsteigenden Schenkeln als in den Sammelröhren, ja sogar auch in den absteigenden Schenkeln, welche durch diesen Inhalt spindelförmig aufgetrieben sein können.

Auch das Stroma zeigt Zellinfiltration, indess immer nur herdförmig und in geringem Grade, ohne dass ich nachweisen könnte, von welchen Bedingungen dies abhängig ist. Allerdings ist die

Digitized by Google

nächste Umgebung der grösseren Gefässe in der Regel stark zellig infiltrirt, aber an den meisten Stellen lässt sich eine solche Beziehung der Zellinfiltration nicht nachweisen. Auch ist dieselbe nicht abhängig von der Intensität der epithelialen Veränderungen oder von der Ablagerung der Krystalle. Gar häufig erscheinen die zugehörigen Harnkanälchen ganz normal und mit gut gefärbten Kernen.

Zum Schlusse gereicht es mir zum grössten Vergnügen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Langhans, für seine freundschaftliche Unterstützung meinen innigsten Dank aussprechen zu dürfen.

Ende December 1884.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. III.)

Sämmtliche Zeichnungen sind mit Hülfe der Zeiss'schen Camera lucida (nach Abbé) angefertigt.

Fig. 1: Schaltzellen in den Sammelröhren, Flächenansicht. — Osmiumsäurepräparat. — Oelimmersion Zeiss $^1/_{12}$.

Fig. 2: Schaltzellen, Kantenansicht eines Sammelrohres. — Osmiumsäurepräparat. — Oelimmersion Zeiss $^1/_{12}$.

Fig. 3: Bilder, den gewundenen Harnkanälchen entstammend, die den Kernzerfall, speciell das Zusammenfliessen der chromat. Kernsubstanz veranschaulichen sollen. Boraxcarminpräparat; Zeiss Objectiv E.

Fig. 4: Sammelrohr. Das Epithel auf der Innenseite halbmondförmig aufgequollen und die gequollenen Partien vom Zellprotoplasma durch Vacuolen abgedrängt. Boraxcarminpräparat; Oelimmersion Zeiss $^1/_{12}$.

Fig. 5: Gewundene Harnkanälchen, kernlos, mit Fibrinnetzen (längs und quer getroffen) im Lumen und mit fibrinösen Ausscheidungen zwischen Membrana propria und Epithel. — Boraxcarminpräparat; Zeiss Obj. E.

Fig. 6: Glomerulus. — Desquamation und vacuoläre Umbildung des Kapselepithels. — Boraxcarminpräparat; Zeiss Obj. E.

Digitized by Google

Fig. 1.

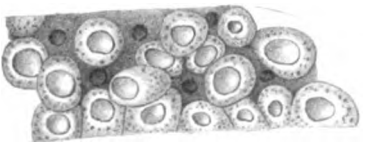


Fig 2.

Fig. 3.

Fig. 5.

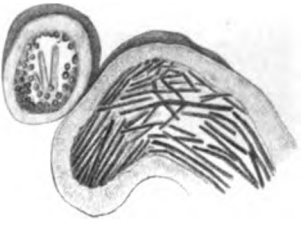


Fig 4.

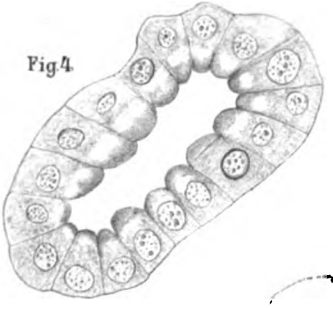


Fig. 6.

Digitized by Google

LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Digitized by Google

XVII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber Sarcine.

Von

Dr. H. Falkenheim,

Assistenzarzt an der Klinik.

Nachdem Goodsir[1]) 1842 die Sarcina ventriculi gefunden und beschrieben, erschien sehr bald eine Reihe von mehr oder minder eingehenden Arbeiten über diesen ebenso auffälligen wie in seiner Form charakteristischen Organismus. Als dann Frerichs[2]) 1849 die ersten auf die Entwicklung der Sarcine bezüglichen Mittheilungen machte, glaubte er bereits sich entschuldigen zu müssen, dass er nochmals auf die Sarcine zu sprechen komme, einen Gegenstand, dessen Literatur „vielleicht schon grösser, als es der Bedeutung desselben entspricht". Suringar[3]), der 1865 eine mir leider nicht zugängige Monographie in holländischer Sprache über die Sarcine veröffentlichte, berichtet in dem von ihm in den Arch. Néerl. gegebenen Auszuge, dass er über 50 auf die Sarcine bezügliche Arbeiten habe sammeln können. Auch nach Suringar ist noch Einiges

---

1) History of a case, in which a fluid periodically ejected from the stomach, contained vegetable organisms of an undescribed form. Edinb. med. and surg. Journ. Apr. 1842, cit. n.

Schlossberger, Das Auftreten eines kryptogamischen Gebildes neben gewissen Producten in manchen Magenaffectionen. Correspondenz aus Edinburg. Arch. f. physiol. Heilk. 1845. IV. S. 326.

Hasse, Bericht über Goodsir's Fall. Schmidt's Jahrbücher. XXXIX. Bd. S. 305. 1843.

Henle, Zeitschr. f. rat. Med. 1844. II. Bd. S. 327.

2) Ueber Sarcina ventriculi. Häser's Arch. f. d. ges. Med. 1849. X. Bd. S. 137.

3) La sarcine de l'estomac. Arch. Néerl. 1866. I. S. 209. — Extrait de l'ouvrage: De sarcine (sarcina ventriculi Goodsir) onderzoek naar de plantaardige natuur, den ligchaamsbouw en de ontwikkelingswetten van dit organisme door Dr. W. F. R. Suringar, hoogleeraar te Leiden. Leeuwarden, G. T. N. Suringar. 1865.

Digitized by Google

über Sarcine erschienen. Wenn ich nichtsdestoweniger meinerseits nochmals die Sarcine zum Gegenstande der Untersuchung machte, so geschah es, weil mittlerweile die Methodik um Koch's treffliches Züchtungsverfahren bereichert war, welches mit Sicherheit aus Gemischen von Mikroorganismen einzelne bestimmte zu isoliren gestattet. Möglich, dass es gelang, auf diese Weise Reinculturen der Sarcine zu erhalten und auf dem bisher noch nicht betretenen Wege Aufklärung über die noch dunkle Herkunft der Sarcine zu gewinnen [1]).

Es wurde zunächst von dem Bodensatz einer Sarcina ventriculi in zahlreichen Exemplaren haltenden Magenflüssigkeit eine kleine Quantität auf einem Objectträger vertheilt, dann bei schwacher Vergrösserung eine recht sarcinereiche Stelle des Präparats aufgesucht und von hier mittelst einer ausgeglühten Platinnadel ein mit verflüssigter Fleischwasserpeptongelatine gefülltes Reagenzglas beschickt. Nachdem die in möglichst geringer Anzahl übertragenen Keime durch Schütteln des Glases in der Gelatine vertheilt waren, wurde dieselbe auf die sterilisirte Glasplatte ausgegossen und diese nachher unter einer Glasglocke im Vegetationskasten bei 37° C. gehalten. Gelegentlich wurde, um die Zahl der zur Aussaat gelangenden Keime ausgiebiger zu beschränken und damit die Uebersichtlichkeit der später heranwachsenden Colonien zu erhöhen, die mit Mageninhalt versetzte Gelatine nicht selbst zur Anfertigung der Platten verwendet, sondern ihrerseits den hierzu bestimmten Gelatinequantitäten als Infectionsmaterial in kleineren Mengen zugefügt. Da sich in der Magenflüssigkeit ein sehr schnell wachsender Bacillus fand, welcher innerhalb 24 Stunden bereits einen grossen Theil der Platten in Form eines leicht gelblichen Schleiers mit etwas verdicktem und ausgefranstem Rande überwucherte, erwies es sich als nothwendig, zu Beginn des Culturversuchs eine grössere Anzahl von Gelatineplatten zu präpariren. Eine andere Bacillenart wuchs zwar auch ziemlich rasch, bildete aber mehr local bleibende, unregelmässige Ausläufer aussendende massige Colonien von gelblich weisser Farbe und einem gewissen pelzigen Aussehen. Diese Bacillenart erwies sich für die Culturen weniger störend, ebenso die gelegentlich auftretenden rosa gefärbten Colonien von Hefe.

Von Colonien, die auf Sarcine bezogen werden konnten, war innerhalb der ersten 24 Stunden meistens nichts zu bemerken. Nach 36—48 Stunden zeigten sich zahlreiche runde Colonien von leicht

1) Das Laboratorium der Klinik ist mit Koch's sämmtlichen zur Sterilisirung und Züchtung erforderlichen Apparaten ausgestattet.

Digitized by Google

gelblicher Farbe. Ihre Grösse war verschieden. Die im Innern der Gelatine zur Entwicklung gelangten Colonien waren kleiner, die an der Oberfläche gewachsenen etwas umfangreicher, ca. 1,5 mm im Durchmesser haltend. Die oberflächlich gelegenen Colonien prominirten etwas. Während der nächsten Tage blieb das makroskopische Aussehen unverändert, nur dass die Colonien noch etwas an Umfang zunahmen. Dann trat völliger Stillstand ein. Zur Gewinnung der Reinculturen genügte meistens eine zwei- bis dreimalige Ausübung des Plattenverfahrens. Zur Weiterverimpfung wurden lediglich innerhalb der Gelatine gut isolirt liegende Colonien benutzt und die erhaltenen Reinculturen schliesslich auf Reagenzgläsern fortgezüchtet.

Mikroskopisch zeigten sich in den einzelnen Colonien farblose, kugelige Kokken von ca. 1,5 μ im Durchmesser, daneben die verschiedensten Uebergangsstadien von diesen zu leicht ovalen Kokken, deren kurzer Durchmesser etwas grösser als 1,5 μ war. Je mehr die Kokken die ovale Form hatten, um so deutlicher trat in ihnen senkrecht zur Längsaxe in der Mitte eine helle Linie hervor. Dieselbe war schon ohne weitere Färbung der Kokken sichtbar, wurde aber auf Zusatz von verdünnter Lugol'scher Lösung oder nach Behandlung des Präparats mit Anilinfarbstoffen deutlicher. Man fand Diplokokken, deren beide je 1,5 μ grosse Individuen an den Berührungsstellen etwas abgeplattet waren, Diplokokken, die aus zwei der eben beschriebenen ovalen, mit der Längsseite aneinanderliegenden Kokken bestanden, man fand schliesslich auch zahlreiche Tetraden, Gruppen von je vier im Viereck geordneten Kokken. Mitunter erschienen diese Tetraden fester in sich geschlossen. Die Zellen waren gegeneinander abgeplattet und die Tetraden gewährten dann, von dem Grössenunterschiede abgesehen, einen Anblick ähnlich dem einer Flächenansicht von Sarcine.

Es kann füglich kein Zweifel darüber herrschen, dass hier die verschiedenen Stadien eines fortlaufenden Theilungsprocesses vorliegen. Aus den ursprünglich einfachen Kokken werden zunächst Diplokokken und dann, indem die den Diplokokkus constituirenden beiden Individuen ihrerseits einen gleichen Entwicklungsgang nehmen und sich in einer zu der ersten Theilungslinie senkrecht verlaufenden Richtung theilen, Tetraden. Cubische Formationen, wie sie seit Virchow's [1]) Mittheilung für die Sarcina ventriculi als charakteristisch angesehen werden, gelangten nicht zur Beobachtung. Es war demnach sehr

1) Sarcine. Froriep's Notizen 1846. (XXXVIII. Bd. Nr. 11.) Nr. 825. S. 170 (S. 176.)

Digitized by Google

unsicher, ob die angegangenen Colonien auf die verimpfte Sarcine bezogen werden durften. Neben dem Umstande, dass die Tetraden gelegentlich das sarcineähnliche Ansehen hatten, sprach hierfür, dass die gleichen Colonien in verschiedenen zur Untersuchung gelangten Fällen von Sarcinosis ventriculi erhalten wurden, dass die aus ein und derselben Colonie durch Weiterverimpfung erzogenen Culturen nicht in gleichmässiger Weise die Neigung zur Tetradenbildung zeigten, anscheinend infolge ganz geringer zufälliger Verschiedenheiten der Gelatine in den einzelnen Gläschen (z. B. Trockenheit etc.), dass schliesslich trotz der tiefgehenden Differenz zwischen der Sarcina ventriculi und den erhaltenen Culturen die Möglichkeit einer Identität beider in Rücksicht auf die ganz verschiedenen Ernährungsverhältnisse nicht von der Hand zu weisen war. Sind doch genug Thatsachen mitgetheilt, welche bezeugen, wie bedeutend Abänderungen der Lebensbedingungen auf die Formenausbildung und die Wachsthumsenergie, auf den Modus der Fortpflanzung, auf die Farbstoffbildung etc. von Einfluss sind.

Es schien somit geboten, den Nährboden zu verändern. Zunächst wurde eine mit Salzsäure ganz schwach angesäuerte Gelatine benutzt, auf der jedoch die Culturen zu keiner ordentlichen Entwicklung gelangten. Da von Wilson, der die Magenflüssigkeit in dem Goodsir'schen Falle untersucht hat, bereits Milchsäure in derselben nachgewiesen war, wurde dann der Nährgelatine versuchsweise etwas Milchsäure zugefügt. Das Wachsthum der Culturen war ein weniger gutes als auf neutraler Gelatine. Nach 24 Stunden waren die Culturen kaum ½ mm über den Impfstich hinausgegangen, während sie in den Controlgläschen ohne Säurezusatz eine Flächenausdehnung von 3 mm gewonnen hatten. Eine Aenderung des mikroskopischen Verhaltens trat nicht ein. Ebensowenig geschah dies, wenn statt der Gelatine mit freier Milchsäure eine solche zur Anwendung kam, in welcher die freie Milchsäure zuvor durch Zusatz von kohlensaurem Alkali neutralisirt war. Das Wachsthum an und für sich ging wieder besser vor sich. Eine Verflüssigung der Gelatine trat übrigens in keinem Falle ein. Die Cultur breitete sich im Laufe der Zeit über die Oberfläche der Gelatine bis zur Wand des Reagenzglases hin aus. Auf geronnenem Eiweiss und Eigelb, auf erstarrtem Blutserum gediehen die Culturen gleichfalls gut. Sie wuchsen zu beiden Seiten des Impfstrichs in kleinen runden, wenig prominenten, schwach gelblichen, resp. weissen Colonien, welche sich wenig mehr in der Fläche ausdehnten. Die Nährsubstrate blieben fest. Die Bildung von typischen Sarcineformen kam nicht zur Beobachtung. Auch Culturversuche in

Digitized by Google

flüssigem Blutserum, in einer Fleischwasserpeptongelatine, welche statt 2 Proc. Gelatine und 1 Proc. Agar-Agar 5 Proc. Gelatine enthielt und bei der Brüttemperatur flüssig war, ergaben kein anderes Resultat. Wurden die Culturen strichweise auf sterilisirte gekochte Kartoffeln verimpft, so waren nach 24 Stunden kleinste runde farblose Colonien längs des Impfstrichs sichtbar. Nach 48 Stunden waren sie bis ca. 1 mm gross geworden und hatten eine chromgelbe Farbe angenommen. Das Aussehen der Colonien war ziemlich trocken. Sie blieben auf den Impfstrich beschränkt und vergrösserten sich nur wenig mehr. Mikroskopisch verhielten sie sich ganz ähnlich wie die Gelatineculturen. Das weitere Altern war hierauf ohne Einfluss.

Wesentlich anders gestalteten sich die Resultate, als Heuaufguss[1]) als Nährsubstrat in Anwendung gezogen wurde. Nach 24 Stunden in den Anfängen deutlich bildete sich im Verlauf des zweiten Tages eine aus kleinen bräunlichen Schüppchen bestehende Kahmhaut. Ausserdem sammelte sich am Boden ein bräunlicher, flockiger Niederschlag. Die Flocken waren zunächst fein, im Verlaufe der Zeit ballten sie sich zusammen und wurden gröber. Häufig blieb die Kahmhautbildung aus und es entstand nur der Niederschlag. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten Kahmhaut sowohl wie Niederschlag neben sehr wenigen Kokken, Diplokokken und Tetraden zahllose wohlausgebildete, genau in dem kubischen Typus der Sarcina ventriculi geordnete Colonien. Nicht nur die körperliche Form stimmte mit der Sarcina ventriculi überein, sie hatten auch das eigenthümliche, durch die gegenseitige Abplattung der Zellen bedingte festgefügte Ansehen derselben. Das wesentliche Unterscheidungsmoment war die Grösse. Die Colonien der Heusarcine hatten etwa nur halb so grosse Durchmesser wie die ihnen der Zahl der constituirenden Elemente nach entsprechenden Würfel der Magensarcine. Die einzelnen Würfel der Heusarcine, differirten unter einander, je nachdem

1) Zur Bereitung des Heuaufgusses wurde in Anlehnung an die von Roberts und Buchner für andere Zwecke gegebenen Vorschriften (vergl. Zopf: Die Spaltpilze. 2. Aufl. Breslau 1884. S. 53) kleingeschnittenes Heu mit möglichst wenig Wasser übergossen, ca. 4 Stunden bei 36° C. stehen gelassen, das Extract abgegossen, wenn nöthig, mit kohlensaurem Natron neutralisirt und eine Stunde im Koch'schen Dampfsterilisirungsapparat erhitzt, wobei mitunter ein Niederschlag entstand. Am nächsten Tage wurde, nachdem sich derselbe gesetzt hatte, die klare Flüssigkeit auf Reagenzgläser und Kolben verfüllt und diese dann an mehreren Tagen je ½ Stunde im Dampfapparat erhitzt. So präparirter Heuaufguss hielt sich auch im Brütkasten völlig unverändert. Die zur Verwendung kommenden Glasgefässe wurden vorher durch 1 stündiges Erwärmen auf 150° C. sterilisirt.

Digitized by Google

sie aus 8 oder 64 oder mehr Individuen bestanden. Die grösseren Anhäufungen, welche selbst nicht mehr den regelmässigen Charakter trugen, liessen deutlich die Zusammensetzung aus kleineren kubischen Formationen erkennen. Weniger mächtige Complexe, welche nicht die Würfelform hatten, verdankten ihre Entstehung dem Zerfall umfangreicherer Colonien.

Diese Heusarcine kam in derselben prägnanten Weise zur Entwicklung, gleichgültig, welcher Reincultur das Impfmaterial entnommen war. Wurde die Heusarcine auf Gelatine, Kartoffeln, Blutserum etc. etc. übertragen, so traten hier, ebenso wie bei den sonstigen wechselseitigen Uebertragungen, stets wieder Colonien auf von einem diesen Nährsubstraten entsprechenden makro- wie mikroskopischen Verhalten. Liess sich während dieser Versuche durch die intercurrente Anwendung des Plattenverfahrens die Reinheit der Culturen controliren, so war in der Uebertragung auf Kartoffeln und Heuaufguss ein bequemes Mittel gegeben, die Identität zu jeder Zeit zu erweisen.

Die Grösse der Tetraden der Heusarcine betrug ca. 3 μ. Die eine Seite des Feldes war etwas länger als die andere. Der Theilungsvorgang liess sich im hängenden Tropfen unter Benutzung eines heizbaren Objecttisches direct beobachten.

Der Versuch, die Heusarcine in der typischen Form auf einer Heugelatine (Heuaufguss + 2 Proc. Gelatine + 1 Proc. Agar-Agar) zu züchten, missglückte. Die erhaltenen kleinen rundlichen, mässig prominirenden, etwa orangegelb gefärbten Colonien schlossen sich in ihrem mikroskopischen Verhalten ganz den anderen Gelatineculturen an. Wurde zum Heuaufguss 2 Proc. Rohr- resp. Traubenzucker hinzugesetzt, so war die Entwicklung der Heusarcine eine besonders üppige. Die einzelnen Zellen waren voller, die Colonien hatten ein kräftigeres Aussehen, die charakteristische Zeichnung trat prägnanter hervor.

Um festzustellen, ob andauernde Bewegung der Flüssigkeit einen Einfluss auf Wachsthum und Eigenschaften der Heusarcine äussere, wurde durch geimpften Heuaufguss ein continuirlicher Luftstrom hindurchgeleitet. Aus einem Gasometer trat die Luft in einen mit warmem Wasser gefüllten Raum (Wasserraum eines in Benutzung befindlichen Vegetationskastens) zur Vorwärmung, dann durch eine mit Sublimatlösung (1‰) gefüllte Wulff'sche Flasche und gelangte durch eine durch den Wattepfropf hindurchgehende Glasröhre zu dem Boden des Reagenzglases, welches den Heuaufguss enthielt. Um etwa aus der verbindenden Gummileitung stammende Keime sicher

Digitized by Google

auszuschliessen, waren an der Glasröhre zwei grosse Kugeln ausgeblasen, die mit Watte gefüllt waren. Der Luftstrom wurde so regulirt, dass langsam kleine Luftbläschen aufstiegen. Es passirten in 24 Stunden ca. 100 Liter Luft. Die Sarcine wuchs in der früheren Weise, und zwar als Reincultur, doch wollte es scheinen, als ob bei der Ueberimpfung einer vier Tage geschüttelten Sarcine auf Kartoffeln die Culturen nicht so kräftig angingen und erst später die charakteristische Farbe annahmen wie die von einer nicht geschüttelten, auf demselben Heuaufguss innerhalb derselben Zeit gezogenen, auch von derselben Reincultur stammenden Sarcine. Um die Versuchsbedingungen möglichst gleichartig zu gestalten, waren die beiden Sarcinen auf zusammengehörige Kartoffelhälften ausgebracht worden.

Die Concentration des Heuaufgusses war nicht ohne Belang. Ein durch Eindampfen auf den dritten Theil hergestellter Heuaufguss von der Concentration III zeigte sich der Entwicklung der Heusarcine weniger günstig, ebenso ein zur Concentration $^1/_3$ verdünnter Heuaufguss. Die Formen erschienen schwächer und zum Theil auch weniger regelmässig. Wurde der eingedampfte Heuaufguss zur früheren Concentration verdünnt, so wuchs auch die Heusarcine wieder in der üblichen Weise.

Versuche, die mit einer Reihe von anderen flüssigen Nährsubstraten zur Erzielung ähnlicher charakteristischer Culturen angestellt wurden, gaben nicht das gewünschte Resultat. Auf einer 1 proc. Lösung von essigsaurem + weinsaurem Ammoniak schien gar kein Wachsthum zu erfolgen, ebenso auf 2 Lösungen [1]), welche auf 100 g Wasser 1 g weinsaures Ammoniak und daneben

	die eine	die andere
Kaliumphosphat .	0,1035	0,1
Magnesiumsulphat	0,016	0,02
Kaliumsulphat . .	0,013	—
Chlorcalcium . .	0,0055	0,01

enthielten.

Auf einer Lösung von 3 g Rohrzucker und 1 g weinsauren Ammoniak in 100 g Wasser, auf 1 proc. und 0,5 proc. Fleischextractlösung wuchsen wohl Kokken, die sich gelegentlich auch zu lockeren Tetraden ordneten und auf Heuaufguss und Kartoffeln übertragen in der diesen Nährsubstraten adäquaten Weise angingen, die Bildung von typischen Sarcineformationen blieb aber aus. Von den Fleischextractlösungen erwies sich, nach der reichlicheren Menge der Cultur und ihrem gleichmässigeren Aussehen bei der mikroskopischen Untersuchung zu urtheilen, die halbprocentige als der günstigere Nährboden. Auf Milch, 10 proc. Malzextractlösung, Decoctum Althaeae, Urin wurden ebenfalls nur die Kokkenvegetationen erhalten, desgleichen auf 5 proc. und 10 proc. Trauben-

1) Vergl. Zopf, l. c. S. 24.

Digitized by Google

zuckerlösungen, welchen nach dem Vorgange von Brieger[1]) auf ½ Liter Flüssigkeit 4 ccm nach Koch'scher Vorschrift gefertigte Fleischwasserpeptongelatine zugesetzt waren. Auch durch Gährung entstandene Flüssigkeiten, wie Braunbier, bayerisches Bier, beide in je 3 verschiedenen Concentrationen von ½, 1 und 2, ferner Weissbier wurden ohne besseren Erfolg in Anwendung gezogen.

Schliesslich wurde auch ein Versuch gemacht, die Magenflüssigkeit selbst als Nährsubstrat zu benutzen. Die gelegentlich der Auspumpung des Magens gleich nach dem Einführen der Sonde in den Trichter herausgedrängte Flüssigkeit wurde, nachdem sich die gröberen Bestandtheile abgesetzt hatten, abgegossen und filtrirt. Ein Theil des stark sauren Filtrates wurde direct sterilisirt. Es geschah dies durch 3stündiges Erhitzen im Dampfsterilisirungsapparat und zwar am aufrecht gestellten Liebig'schen Kühler, um die Flüssigkeit, soweit dies in Anbetracht der hohen Temperatur irgend erreichbar war, in ihrer Zusammensetzung zu erhalten und ein Entweichen der vorhandenen flüchtigen Verbindungen zu verhüten. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit mit möglichster Schnelligkeit auf Reagenzgläser verfüllt. Diese wurden dann nicht mehr erhitzt, hielten sich aber dennoch unverändert. Der Rest des Filtrates wurde vor der weiteren Behandlung neutralisirt, der eine Theil mit kohlensaurem Natron, der andere mit kohlensaurem Kalk. Am schlechtesten gingen anscheinend die Culturen auf der sauren Magenflüssigkeit fort, am besten auf der mit kohlensaurem Kalk neutralisirten, eine eigentliche Sarcinebildung trat jedoch nirgends ein.

Um festzustellen, ob die Sarcine durch ihr Wachsthum die Reaction des Nährsubstrats beeinflusse, wurde eine nur unbedeutend gelbliche Gelatine nach Leber's[2]) Vorgang mit keimfreier neutraler Lackmuslösung gefärbt, nach der Sterilisirung geimpft und in der üblichen Weise auf die Glasplatte ausgegossen. Eine Aenderung der neutralen Reaction liess sich alsdann im Bereich der allerdings nur kleinen Colonien nicht constatiren, doch ist es wohl möglich, dass die Farbenveränderung lediglich wegen des geringen Umfangs der einzelnen Bezirke, auf den sie beschränkt blieb, der Beobachtung entging. Neutraler Heuaufguss wurde unter dem Einfluss der Sarcine sauer. Sehr hübsch konnte dies durch Verwendung eines mit Thierkohle entfärbten, nochmals mit kohlensaurem Natron neutralisirten und dann mit Lackmuslösung versetzten Heuaufgusses demonstrirt werden. Während der Heuaufguss der Controlgläser im Vegetationskasten die leicht bläuliche Farbe behielt, war dieselbe in den mit Sarcine inficirten Gläsern nach 24 Stunden bereits deutlich röthlich, nach 48 Stunden ganz roth. Derselbe Farbenwechsel konnte mit Sicher-

1) Ueber Spaltungsproducte der Bacterien. Zeitschrift für physiol. Chemie. IX. Bd. S 1 (S. 4).

2) Ueber die Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und thierischen Körper. Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 11. S. 161 (163).

Digitized by Google

heit, wenngleich nicht so sinnfällig, auch an einem mit Lackmuslösung versetzten und nicht zuvor entfärbten Heuaufguss beobachtet werden. Das Decoctum Althaeae, die neutralisirte Magenflüssigkeit wurden, wie in gleicher Weise oder durch die einfache Prüfung der Reaction nach dem Angehen der Culturen nachzuweisen war, ebenfalls sauer. Die saure Reaction war durch eine freie Säure bedingt. Dieselbe liess sich durch Aether ausschütteln und war anscheinend nicht flüchtig. Ob diese Säure selbst unter der Einwirkung der Sarcine entstanden, oder durch die eigentlich gebildete Säure nur aus ihren Verbindungen freigemacht war, muss dahin gestellt bleiben. Die Menge der auftretenden Säure war keine erhebliche. Aus 1½ Liter Heuaufguss wurde nach 14tägiger Cultivirung nur etwas über 0,1 des Zinksalzes gewonnen. Die Verarbeitung geschah, wie für Milchsäure üblich. Leider ging die Substanz bei der Krystallwasserbestimmung verloren, so dass Näheres über die Säure nicht festgestellt werden konnte. Immerhin ist es nicht unwahrscheinlich, dass Milchsäure vorgelegen hat.

Bezüglich sämmtlicher Culturversuche ist noch zu erwähnen, dass sich die Temperatur in so weit von Einfluss erwies, als die Energie des Wachsthums bei Stubenwärme eine geringere war.

Aus den soeben berichteten Versuchen ergibt sich, dass es gelungen ist, aus einer unter anderen Mikroorganismen auch Sarcina ventriculi enthaltenden, gährenden Magenflüssigkeit einen Mikroorganismus zu isoliren, der die Eigenschaft hat, auf Gelatine und verschiedenen anderen festen und flüssigen Nährsubstraten in Kokkenform, auf Heuaufguss dagegen als typische Sarcine zu wachsen.

Bevor diese Thatsache in weitere Erwägung gezogen wird, dürfte es sich empfehlen, unter vorläufiger Uebergehung der auf die Magensarcine bezüglichen Veröffentlichungen zunächst den Mittheilungen[1]) näher zu treten, welche das Vorkommen von „Sarcine“ ausserhalb des Magens zum Gegenstande haben.

Die Fälle anlangend, in welchen nach der Angabe der Autoren Sarcine in den *Luftwegen* aufgefunden wurde, so ist zwischen solchen zu unterscheiden, in denen, wie in dem von Zenker[2]) ver-

1) Wenngleich das Bestreben bestanden hat, die Literatur möglichst genau zu geben, so kann es bei der Reichhaltigkeit derselben und der Verstreutheit der einzelnen Mittheilungen nicht fehlen, dass sich eine mehr oder minder grosse Zahl von Angaben der Kenntnissnahme entzogen hat. Immerhin dürften aber die wichtigeren Publicationen wenigstens angeführt sein.

2) Sarcine in der Lunge. Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. N. Folge. III. S. 117. 1853.

Digitized by Google

öffentlichten Falle, den gelegentlichen Beobachtungen Virchow's[1]) und Friedreich's, Magensarcine aus dem Magen von ungefähr in die Lunge hineingerathen war, und denjenigen von eigentlicher Pneumonomycosis sarcinica. Nauwerck[2]) hat neuerdings die älteren Angaben von Virchow[3]), Bamberger[4]), Friedreich[5]), Cohnheim[6]), Heimer[7]), Bauer[8]), Munk[9]) gesammelt und selbst 4 weitere Fälle hinzugefügt. Eine einschlägige Beobachtung Demme's[10]) citirt Welcker. Es ist die Sarcine bei verschiedenen Erkrankungen der Lunge gefunden worden, sowohl intra vitam als Beimengung zum Sputum wie auch gelegentlich der Autopsie und hier dann immer in einem schwer destruirten Lungengewebe. Bamberger sah Sarcine im foetiden Sputum eines Bronchiektatikers, Bauer bei einem Phthisiker, Nauwerck ebenfalls, Munk bei einem Patienten mit Bronchitis. Der Kranke Friedreich's bot intra vitam die Zeichen einer Stenosis ostii ven. sin. mit hämorrhagischem Infarct der Lungen, der von Heimer die einer croupösen Pneumonie. Letzterer Fall ist noch dadurch interessant, dass Sarcinemassen, wie Buhl[11]) constatiren konnte, in das Zellprotoplasma von Eiterkörperchen aufgenommen waren. Friedreich hält die Möglichkeit einer Infection der Lungen von einer Stomato- und Pharyngomycosis sarcinica her, einer nach seinen Erfahrungen bei marantischen Krankheitsprocessen „keineswegs gerade seltenen" Affection, für sehr wahrscheinlich. Bei seinem Patienten war eine solche Stomato- und Pharyngomycosis sarcinica nicht vorhanden. In einem Falle von protrahirtem Typhus sah Friedreich infolge derselben sogar leichte,

---

1) Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virchow's Archiv. IX. Bd. S. 557 (S. 576).

2) Ueber Pneumonomycosis und Pharyngomycosis sarcinica. Corresp.-Blatt f. schweizer Aerzte. XI. Bd. 1881. Nr. 8. S. 225.

3) a) Sarcine. Froriep's Notizen. 1848. (XXXVIII. Bd. Nr. 11). Nr. 825. S. 170. (Vergl. auch oben l. c. S. 574.) b) Ein neuer Fall von Pneumonomycosis sarcinica. Virchow's Archiv. X. Bd. S. 401. 4) Virchow's Archiv. IX. Bd. S. 576.

5) Beiträge zur Kenntniss der Sputa. Virchow's Archiv. XXX. Bd. S. 377. (S. 385.)

6) 2 Fälle von Mycosis der Lungen. Virchow's Archiv. XXXIII. Bd. S. 157.

7) Ueber Pneumonomycosis sarcinica. Dissert. München 1877 und D. Arch. f. klin. Med. 1877. XIX. Bd. S. 344. 8) Vgl. Heimer, l. c. S. 356.

9) Referat über Friedreich's Mittheilung im Centr. f. d. med. Wiss. 1864. Nr. 39. S. 622.

10) Veränderungen der Gewebe durch Brand. 1857. S. 71, cit. n. Welcker, Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. 1859. III. Reihe. V. Bd. S. 200.

11) Vgl. Heimer, l. c. S. 353 u. Annalen der städtischen allgemeinen Krankenhäuser in München. 1878. I. Bd. Schmidt's Jahrb. XCVI. Bd. S. 134.

Digitized by Google

weissliche Beläge auf Uvula und vorderem Gaumenbogen ähnlich wie bei Soor auftreten. „Bald lagen, so gibt er an, die Sarcinen lose zu mehr oder minder grossen Häufchen zwischen den wuchernden Epithelien der Zunge, des Mundes, des Rachens, bald zeigten sich die Epithelien in äusserst zierlicher Weise an ihren Rändern mit reihenweise angeordneten Sarcineklümpchen besetzt oder waren mehr oder minder vollständig von einem gleichmässigen Sarcinemantel umhüllt. Bezüglich der Grössenverhältnisse glichen diese Mundsarcinen vollkommen den aus der Lunge stammenden Bildungen und stimmten auch darin mit letzteren überein, dass sie meist in nur vierzelligen Gruppen sich vorfanden, so dass ich (Friedreich) nicht anstehe, die Lungen und Mundsarcinen für identische Formen zu erklären." Nauwerck machte bei seinem Kranken mit Pharyngomycosis sarcinica die Beobachtung, dass die Sarcine „im Pharynx weitaus die charakteristische Formation am deutlichsten darbot, während in den Luftwegen, je weiter man nach abwärts kam, der Zerfall in Organismen von 2 Feldern, ja auch in einzellige Formen überwog, welch letztere dann kaum noch von den zahlreich vorhandenen Kugelbacterien zu unterscheiden waren". Wirkliche kubische Colonien hat Nauwerck in keinem einzigen seiner Fälle gesehen, ebensowenig Friedreich und die anderen Beobachter. Nur Munk[1]) macht die stricte Angabe, dass sich bei seinem Patienten die Lungensarcine „rücksichtlich der Theilung vollkommen so verhielt wie Magen- und Harnsarcine und von letzterer sich blos durch ihre geringere Grösse und noch leichtere Neigung zum Zerfallen der einzelnen Würfel unterschied". Auch aus den Virchow'schen Mittheilungen geht nicht unzweideutig hervor, dass Virchow in der Lunge andere als in zwei Richtungen des Raums geordnete Colonien gefunden, immerhin ist es wahrscheinlich, da ja Virchow selbst auf die Theilung nach Fläche und Dicke als charakteristisch für Sarcine aufmerksam gemacht hat. Die Grösse der Sarcinetetrade gibt Cohnheim in Länge und Breite auf 3,3 μ, Nauwerck auf 1,6—3,3 μ an, die anderen Autoren beschränken sich auf die Bemerkung, dass die übrigens allgemein als farblos bezeichnete Lungensarcine weit kleiner als die Magensarcine sei. In keinem dieser Fälle von Lungensarcine fand sich gleichzeitig Magensarcine. Virchow rechnet beide ein und derselben Species zu, auch Heimer hält sie

1) Auf Grund eines inzwischen auf der Klinik zur Beobachtung gekommenen Falles von Pneumonomycosis sarcinica (Pt. war Phthisiker) kann ich die Munk'sche Angabe bezüglich würfelförmiger Colonien von Lungensarcine bestätigen. (Zusatz bei der Correctur.)

Digitized by Google

für identisch, der Möglichkeit Raum gebend, dass sie vielleicht verschiedene Entwicklungsstufen seien. Bezüglich des von der Sarcine geübten Einflusses resumirt sich Nauwerck, dass die „Sarcine als directe Ursache einer Lungenkrankheit sui generis noch nicht nachgewiesen sei, auch nicht im Stande zu sein scheine, schon bestehende Krankheitszustände in eigenthümlicher Weise zu beeinflussen". Früher hatte man die Lungensarcine nicht für so unschädlich gehalten. Noch Cohnheim ist geneigt, sie als ein wesentliches Krankheitsmoment anzusehen.

Die ersten Mittheilungen über das Vorkommen von Sarcine im *Harn* stammen von Heller[1]). Weitere Fälle sind von Mackay[2]), Johnson[3]), Beale[4]), Hepwooth[5]), Warburton Begbie[6]), Welcker[7]), Munk[8]), Batemann[9]), Leube[10]) berichtet worden und es unterliegt die anfänglich von Zenker beanstandete Thatsache, dass Sarcine unter Umständen in der Blase vegetirt, keinem Zweifel mehr. Heller hat wohl, wenngleich die Beschreibung wie die Abbildungen nicht völlig genügende Sicherheit geben, würfelförmige Colonien gesehen. Hepwooth bildet seine Sarcina renis aus dem Nierenbecken einer männlichen Leiche als zwei nebeneinanderliegende, von einer gemeinsamen Hüllhaut umschlossene, nach der Beschreibung grüne Zellen und eine Sarcina vesicae aus dem Urin eines Hydropischen als 4 in eine Ebene zusammengelegte Zellen ab, so dass es höchst zweifelhaft erscheinen muss, ob die Beobach-

1) a) Ueber ein eigenthümliches Harnsediment. Heller's Archiv f. physiol. u. path. Chemie u. Mikroskopie. 1847. IV. Bd. S. 307; vgl. auch Schlossberger, Die Sarcine auch im Harn aufgefunden. Archiv für physiolog. Heilkunde. 1848. VII. Bd. S. 104. b) Neue Beiträge über das Vorkommen der Sarcina als Harnsediment. Heller's Archiv. 1852. V. Bd. S. 30.

2) Lectures on clinical medicine by J. H. Bennet. 1851. p. 241, cit. n. Heller's Archiv. 1852. V. Bd. S. 30.

3) Cit. n. Welcker, Zeitschr. f. rat. Med. 1859. III. Reihe. V. Bd. S. 199.

4) The Microscope. 1854. p. 176, cit. n. Welcker, ibid.

5) The practical use of microscope. Micr. Journ. XVII. 1856, cit. n. de Bary's algolog. Bericht. Beilage z. Botan. Zeitung. 1858. S. 66.

6) Continuirliches Vorkommen der Sarcina im Harn. Edinb. med. Journ. Apr. 1857, cit. n. Schmidt's Jahrb. XCIX. Bd. S. 7.

7) a) Ueber Sarcina, insbesondere ihr Vorkommen im Urine des Menschen. Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. 1859. III. Reihe. V. Bd. S. 199. b) Zur Diagnose der Muskeltrichine beim lebenden Menschen und über das Vorkommen der Harnsarcina. Virchow's Archiv. XXI. Bd. S. 453.

8) Ueber Harnsarcine. Virchow's Archiv. XXII. Bd. S. 570.

9) Sarcinae in the urine. Lancet 1867. I. No. 6.

10) Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. Hirschwald. Berlin 1882. S. 451.

Digitized by Google

tung hierher zu rechnen ist. Die zur Disposition stehenden Mittheilungen über die übrigen englischen Fälle sind so unvollständig, dass auf eine Prüfung derselben nicht eingegangen werden kann. Die ausführlichsten Angaben über Harnsarcine hat Welcker gemacht, die dann später von Munk in vollem Umfange bestätigt worden sind. Es kommt die Harnsarcine vor, ohne dass gleichzeitig Sarcine im Magen, resp. dem Darm vorhanden ist. Welcker hat nur Würfel, und zwar bis zu 4 Zellen in der Kante, Munk auch solche mit 8 Zellen, d. h. im Ganzen aus 512 Zellen bestehende beobachtet, daneben seinerseits auch einzelne und gepaarte Zellen. Die grossen Colonien waren jedoch wenig zahlreich und nur im ganz frisch gelassenen Urin bei der Untersuchung ohne Deckglas nachweisbar. Sie zerfielen sehr leicht in kleinere Würfel, resp. prismatische Stücke mit Kanten zu 8 und 4 Zellen. Die von Welcker und Munk gegebenen Grössenwerthe stimmen ziemlich miteinander überein und sind, wie die Vergleichung mit den von Welcker für die entsprechenden Formen der Magensarcine gegebenen Zahlen lehrt, etwa halb so gross als diese. Die Beschaffenheit des Harns war in den einzelnen Fällen verschieden, bald sauer, bald neutral, bald alkalisch. In einigen enthielt er etwas Eiweiss, in anderen war er frei davon. Der Gehalt an Sarcine war gelegentlich ausserordentlich gross. So hatte im Welcker'schen Falle das graulich weisse, leicht flottirende, zu 95 Proc. aus Sarcine bestehende Sediment nach einstündigem Stehen etwa den zehnten Theil der Höhe der Flüssigkeitssäule, im Munk'schen betrug die Sarcine ca. $^1/_{15}$—$^1/_{20}$ der gesammten in 24 Stunden entleerten Harnmenge. Bei letzterem Patienten bestand noch das eigenthümliche Verhalten, dass die Menge der Sarcine nach der Jahreszeit schwankte, obwohl der an Myelitis spinalis leidende Kranke fortdauernd das Bett hütete. Im Winter verschwand die Sarcine fast ganz, während sie mit Eintritt der warmen Jahreszeit in der vorher erwähnten Weise reichlich wurde. Die Sarcine war, wie der Patient zur Beobachtung kam, anscheinend schon seit 4 Jahren im Urin vorhanden. Welcker konnte das Bestehen der Sarcinosis länger als 2 Jahre sicherstellen. Warburton Begbie sah sie bei seinem Kranken, der sich dann der weiteren Behandlung entzog, während zweier Monate, Heller hingegen fand die Sarcine in seinem ersten Falle bereits nach 2 Tagen weniger regelmässig gepaart und vermochte sie in den späteren Tagen gar nicht mehr nachzuweisen. Durch Injection des sarcinehaltigen Harns in die Blase und Einführung in den Magen versuchte Welcker die Sarcine auf 3 Kaninchen und 1 Hühnerhund zu verpflanzen, jedoch ohne

Digitized by Google

Erfolg. Es liess sich weder intra vitam in den Excrementen, noch post mortem in den Organen die Sarcine auffinden. Ebensowenig gelang es ihm, sie in Zucker-, resp. Salzwasser zu cultiviren. Leube injicirte die Harnsarcine einem Hunde in die Vena jugularis, um dieselbe vielleicht auf diesem Wege in den Urin überzuführen, gleichfalls ohne das erwartete Resultat. In Rücksicht der Kleinheit der einzelnen Zellen, der geringeren Individuenzahl der Colonien, des frühen Zerfallens dieser sowie ihrer Farblosigkeit ist Welcker geneigt, die Harnsarcine mit Rossmann[1]) für eine von der Sarcina ventriculi Goodsir verschiedene Species zu nehmen, während Munk beide lediglich als durch die Verschiedenheit der Ernährungsverhältnisse bedingte Varietäten ansieht. Es ist die Harnsarcine vorwiegend bei Personen gefunden worden, welche an Harnbeschwerden, Harnträufeln, Retentio urinae zum Theil aus centralen Ursachen (Tabes paralytica, Myelitis) litten. Welcker enthält sich jeder Vermuthung, ob „derartige Erkrankungen, wenn bei Harnsarcine wirklich constant, nur begleitende Erscheinungen sind, oder ob dieselben in der Sarcine verschlimmernde und selbst veranlassende Momente finden". Munk erklärt die Harnsarcine mit Recht für unschädlich. Dass die Harnsarcine gerade bei Personen mit den erwähnten Beschwerden zur Beobachtung gekommen, dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, dass hier für die Entwicklung einmal in die Blase gelangter Keime in der Stagnation des Urins ein wesentlich begünstigendes Moment gegeben ist. Auf welchem Wege die Infection der Blase statthatte, darüber ist nichts berichtet. Es liegt nahe, daran zu denken, dass die Keime vielleicht gelegentlich eines vorgängigen Catheterismus eingeführt wurden. Warburton Begbie giebt an, dass sein Patient längere Zeit vorher katheterisirt worden sei. Leube's Kranker war allerdings auch einmal katheterisirt worden, aber 10 Jahre zuvor. Das Leiden bestand seit 1½ Jahren. Uebrigens dringen ja hin und wieder Mikroorganismen auch selbständig bis in die Blase vor[2]). Ferrier lässt die Harnsarcine aus dem Blute stammen.

Nach Ferrier[3]) findet sich Sarcine constant im *Blute*. Das

---

1) a) Ueber Urinsarcina. Flora 1857. Jahrgang 40. S. 641. b) Bemerkung über Sarcina Welckeri. Virchow's Archiv. XIV. Bd. S. 393.

2) Vergl. z. B. Küssner, Leptothrixwucherungen in der Harnblase. Berl. klin. Wochenschr. 1876. Nr. 20. S. 278.

3) Brit. med. Jour., cit. n. Zürn, Die Schmarotzer auf und in dem Körper unserer Haussäugethiere. II. Die pflanzlichen Parasiten. Voigt. Weimar 1874. S. 447. — Eichhorst, Lehrbuch der physikalischen Untersuchungsmethoden. Wreden. Braunschweig 1881. II. Bd. S. 340.

Digitized by Google

Blut von Kaninchen, Katzen, Hunden aus grossen Blutgefässen in früher ausgeglühte Röhren aufgefangen und in diesen nach Aufnahme des Blutes sofort durch Siegellack geschlossenen Röhren aufbewahrt, zeigte nach 8—10 Tagen, auch nach 2 Monaten (bei einer Temperatur von 43° C. wurde das Blut aufgehoben) Sarcine, ohne dass Fäulniss des Blutes eingetreten war. Auch Lostorfer[1]) hält dafür, dass im Blute Sarcine vorkäme. Er entnahm von 11 anscheinend ganz gesunden Menschen Blut aus der Fingerspitze und stellte in der gewöhnlichen Weise Präparate her, welche in einer feuchten Kammer aufbewahrt wurden. In einigen Fällen schon vom 1. Tage an, in der Regel jedoch erst am 3. Tage fanden sich Gruppen von gleich grossen, nicht in besonderer Weise angeordneten Körnchen. Diese Körnchen vermehrten und vergrösserten sich am folgenden Tage, ordneten sich, änderten ihre kugelige Gestalt in eine mehr eckige und zeigten „je 4 derselben vollkommen jene bekannte Form von Waarenballen der Sarcina ventriculi". „An den soweit ausgebildeten Pilzen war mit Ausnahme dessen, dass die Aneinanderreihung der Elemente etwas lockerer wurde, keine weitere Veränderung bemerkbar, bis zu dem meist am 10. Tage erfolgenden Unbrauchbarwerden des Präparats." Lostorfer, der seine Blutsarcine noch mit der Magensarcine in Zusammenhang bringt, glaubt aus dem allmählichen Auftreten der Sarcine schliessen zu müssen, dass im kreisenden Blute „Sarcinekeime vorhanden seien, die sich jedoch erst zu entwickeln vermöchten, wenn das Blut zur Ruhe gekommen". Cohn[2]) erkennt die Lostorfer'schen Befunde an, da er in einem 4 Tage alten, eingekitteten, von einem gesunden Menschen stammenden Blutpräparate „Sarcinetetraden, die selbst wieder in Gruppen von je 4 angeordnet waren, in den Lacunen des Blutserums zwischen den Blutkörperchen antraf". Kreis[3]) dagegen erhielt weder aus gesundem, noch syphilitischem Blute Sarcine, wohl aber aus sich zersetzendem Blute massenweise Mikrokokken und Bacterien und spricht die Ansicht aus, dass die Mikrokokken sich zur Sarcineform entwickeln. Auch Zürn[4]), der das Ferrier'sche Experiment bei einem gesunden Schafe nachmachte, erhielt, wie zu erwarten, ein

1) Ueber das Vorkommen von Pilzen im Blut gesunder Menschen. Medicin. Jahrbücher. 1871. IV. Bd. S. 451.

2) Untersuchungen über Bacterien. Cohn's Beiträge zur Biol. d. Pflanzen. 1872. I. Bd. 2. S. 127 (S. 139).

3) Allgem. Wiener medic. Zeitung. 1872. S. 52, cit. n. Richter, Die neueren Kenntnisse von den krankmachenden Schmarotzerpilzen. Schmidt's Jahrb. 1873. LIX. Bd. S. 169 (S. 182). 4) l. c. S. 447.

Digitized by Google

negatives Resultat. Er fand hier, wie auch in anderen Fällen, im Thierblute nie echte Sarcine. Es dürfte kaum einem Zweifel unterliegen, dass die Beobachter, welche Sarcine im Blute gefunden zu haben glauben, einem Irrthum verfallen sind. Die von Cohn gegebene Abbildung der Blutsarcine zeigt nicht das Aussehen einer wirklichen Sarcine.

Jenner[1]) beschreibt als „Sarcina im Inhalte der Hirnventrikel" „quadratische Körper mit Seiten von $^1/_{2000}$" Länge und einer durch kreuzweise laufende Linien in 4 und secundär wieder in mehrere gleiche Theile mehr oder minder vollkommen getheilter Oberfläche, deren Winkel oder Ecken einigermaassen abgerundet waren". Die Ventrikelflüssigkeit stammte von einem 4jährigen, an Hirntuberculose gestorbenen Kinde und war längere Zeit in einem offenen Glase stehen geblieben.

Robin[2]) fand in den Falten der Kapsel einer geschrumpften Linse „eine Unmasse von Sarcine"! Nähere Details fehlen im Referat.

Bei *Thieren* hat Virchow[3]) zuerst Sarcine gesehen „in sehr kleinen Exemplaren" im Magen eines Kaninchens, ferner im Magen eines Hundes. Eberth[4]) beobachtete sie ziemlich häufig bei Haushühnern, ausserdem bei einem Truthahn und einem Affen, bei den Vögeln besonders in dem dicken Inhalt der beiden Blindsäcke. Sie bestand aus farblosen Zellen von 2,4 μ Durchmesser, meist zu Tetraden mit einer Seitenlänge von 5 μ, aber auch zu Gruppen von 32 Zellen mit einem Längendurchmesser von 12 μ, einer Breite von 10 μ und einer Dicke von 5 μ geordnet. Gelegentlich fanden sich auch Gruppen von 256 Zellen, insbesondere bei dem Truthahn. Bei dem Affen war neben der grösseren noch eine kleinere Form vorhanden, deren aus je 4 Zellen bestehende Gruppen 2,4 μ längs jeder Seite massen. Auch in den Hühnerexcrementen liess sich Sarcine nachweisen. Die an einen Frosch verfütterte Hühnersarcine fand sich im Darm unverändert wieder. Franck[5]) sah Sarcine in den

1) Brit. Rev. Oct. 1853, cit. n. Schmidt's Jahrbüchern. LXXXII. Bd. S. 154 und Küchenmeister, Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vorkommenden Parasiten. Teubner. Leipzig 1855. II. Bd. S. 16.

2) Mém. de l'acad. de méd. XXIII. T. p. 205—267. 1859, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXVI. Bd. S. 333 (S. 335).

3) Sarcine. Virchow's Archiv. 1847. I. Bd. S. 264 (S. 266).

4) Einige Beobachtungen von pflanzlichen Parasiten bei Thieren. Virchow's Archiv. 1858. XIII. Bd. S. 522.

5) Thierärztliche Mittheilungen, herausgegeben von der kgl. bayer. Central-Thierarzneischule. IX. Heft. 1865. S. 29, cit. n. Zürn, Die Schmarotzer etc. II. Bd. S. 224.

Digitized by Google

Fäces eines Fohlen, welches an weisser Ruhr litt, und ist geneigt, sie als Krankheitsursache anzusprechen. Zürn traf sie im Erbrochenen „bei einem Hunde, der, ohne dass man dieses Vorkommen entziffern konnte, viel brach, ebenso in den weissen dünnen Excrementen an ruhrartigen Durchfällen leidender Läuferschweine". Zürn[1]) gibt ebenfalls der Möglichkeit Raum, dass die Sarcine hier wie auch beim Hausgeflügel vielleicht doch schädliche Wirkungen zu äussern vermöge. Frerichs[2]) berichtet über das Auftreten von Sarcine bei 2 Hunden mit Magenfisteln. Sie stellte sich ein, als die Thiere wegen des schwer vermeidlichen Ausfliessens von Mageninhalt sehr heruntergekommen waren. Bei einem 3. Hunde, der unter denselben Verhältnissen lebte, fand sie sich nicht ein, wohl aber kam sie bei einem 4., der anderen Zwecken gedient hatte, post mortem zur Beobachtung. Es waren farblose, in der Grundform rundliche, je nach der Entwicklung mehr oder minder deutlich „viergetheilte Zellen" in der Regel von $^1/_{400}'''$—$^1/_{300}'''$ (ca. 5,4 μ—7 μ) Grösse mit Einzelfeldern von $^1/_{700}'''$ bis $^1/_{500}'''$ (ca. 3 μ—4 μ), aber auch $^1/_{1000}'''$ (ca. 2 μ). Bei dem einen Hunde mit der Magenfistel wurden nur 4- und 8theilige, nicht auch höher entwickelte Formen bemerkt.

Ausserhalb des menschlichen und thierischen Körpers sah Richter[3]) „Sarcina in kleinerer Form neben Mikrokokken und Mykelien in faulem Apfel und faulendem Pfirsich. Wiederholte Prüfungen mit Jod haben bewiesen, dass es keine Amylumkörner sind". Schröter[4]) beobachtete auf einer zur Bacteriencultur ausgelegten gekochten Kartoffel nach einigen Tagen chromgelbe Häufchen von trockener, bröckliger Beschaffenheit, welche ganz aus Sarcine bestanden. „Die einzelnen Individuen erschienen farblos, zu den charakteristischen packetähnlichen Colonien gruppirt." Cohn[5]) sah „auf gekochtem Hühnereiweiss hellgelbe trockene Flecken von Sarcine erscheinen", sowie auf einer chemischen Lösung (1 Proc. weinsaures + 1 Proc. essigsaures Ammoniak), in welcher orangerothe Kugelbacterien cultivirt wurden, ein gelbes, auf der Flüssigkeit schwimmendes Häutchen von Sarcine sich bilden. Die von Cohn gegebene Abbildung zeigt

1) l. c. S. 224 und Die Krankheiten des Hausgeflügels. Weimar 1882. S. 128.

2) a) Ueber Sarcina ventriculi. Häser's Archiv f. d. ges. Med. 1849. X. Bd. S. 137. b) Verdauung in Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. III. Bd. 1. S. 658 (S. 870).

3) l. c. (Schmidt's Jahrb. CLIX. Bd. S. 182.)

4) Ueber einige durch Bacterien gebildete Pigmente. Cohn's Beitr. z. Biol. d. Pflanzen. 1872. I. Bd. 2. S. 109 (S. 119).

5) l. c. (Cohn's Beiträge. 1872. I. Bd. 2. S. 139.)

Digitized by Google

zu Tetraden geordnete Kokken. Pasteur[1]) fand in einem mit Hefewasser beschickten, kurze Zeit geöffnet gewesenen Kölbchen neben den verschiedensten Mikroorganismen auch eine „Algue formée des cellules quaternaires, déposée sous forme de précipité sur les parois du ballon; on dirait au microscope des assises de pierre". Cohn[2]) ist der Ansicht, dass hier gleichfalls Sarcine vorgelegen habe. Die Abbildung entspricht einer Flächenansicht von eigentlicher Sarcine, doch fehlt ein Anhalt, ob die Colonien auch in der dritten Dimension ausgebildet gewesen seien. Miflet[3]) will nach Durchleiten von Luft in 10 proc. Malzextractlösung neben perlschnurartig aneinandergereihten Mikrokokken auch Sarcine und in 1 proc. Lösung von Liebig'schem Fleischextract „Sarcinagruppen, welche in ausserordentlich weite Gallerthüllen ganz nach Art eines Ascococcus eingehüllt" waren, erhalten haben. In der zu der letzteren Mittheilung hinzugefügten Abbildung finden sich in einigen Gruppen hin und wieder Tetraden angedeutet, im Uebrigen sind die Gruppen völlig regellos gehäuft und bieten in ihrem Aeusseren nichts dem charakteristischen Gefüge der eigentlichen Sarcine Aehnliches. Schenk traf nach einer Angabe Eberth's[4]) gelegentlich in stagnirendem Wasser Sarcine, welche „in der Grösse wie in ihrem übrigen Verhalten mit der Hühnersarcine grosse Uebereinstimmung bot". Der Versuch, diese Sarcine auf eine Taube zu übertragen, missglückte. Wedl[5]) sah Sarcine in dem einen Froschlaich umspülenden Wasser. Zopf[6]) beobachtete eine „der Magensarcine ähnliche Form" in Sumpfwasser.

Was nun die eigentliche *Sarcina ventriculi Goodsir* betrifft, so ist vorkommenden Falles der Befund so charakteristisch und allgemein im ganzen Verhalten so constant, dass es überflüssig wäre, auf die zahlreichen, mehr oder minder rein casuistischen Mittheilungen einzugehen, welche von den verschiedensten Seiten veröffentlicht wurden, nachdem die Kenntniss von Goodsir's Fund in weitere Kreise gedrungen war[7]). Erwähnenswerth ist, dass Walter[8]) die Sarcine

1) Mémoire sur les corpuscules organisés, qui existent dans l'atmosphère. Ann. de Chimie et de Physique. 1862. III. Ser. Tome LXIV. p. 4.

2) l. c. (Cohn's Beitr. 1872. I. Bd. 2. S. 139.)

3) Untersuchungen über die in der Luft suspendirten Bacterien. Cohn's Beitr. 1883. III. Bd. 1. S. 119.

4) l. c. (Virchow's Archiv. XIII. Bd.) S. 525.

5) Grundzüge der pathologischen Histologie. Gerold und Sohn. Wien 1854. S. 754.

6) Die Spaltpilze. Trewendt. Breslau. II. Aufl. 1884. S. 85.

7) Vgl. u. a. Busk, Lond. microscop. Journ. 1842. p. 321, cit. n. Schlossberger, l. c. (Arch. f. physiol. Heilk. IV. Bd. S. 328.) — Höring, Exquisiter

Digitized by Google

auch schon bei einem 10 Monate alten Tagelöhnerkinde beobachtet hat, welches an chronischem Erbrechen und Durchfällen litt und schliesslich an Hydrocephalus chronicus zu Grunde ging. Von Virchow[1]) stammt die bedeutsame, später von Frerichs u. A. bestätigte Angabe, dass die Sarcine gelegentlich bei der Section auch bei Leuten angetroffen würde, die intra vitam kein Zeichen einer gestörten Verdauung geboten hätten, deren Magen völlig normal sei. Frerichs konnte bei seinen Hunden mit Magenfisteln mit Sicherheit feststellen, dass der Verdauungsprocess sich unter der Entwicklung der Sarcine in keiner Weise änderte. Somit war für die schon von Schlossberger[2]) auf Grund der Analyse der mitgetheilten Fälle und in Rücksicht der Virchow'schen Angaben angenommenen Unschädlichkeit der Sarcine der Beweis geführt und die Unrichtigkeit der älteren Angaben von Goodsir, Bell[3]), Hasse[4]),

---

chronischer Hydrocephalus mit Sarcinaerbrechen. Würtemb. Corresp.-Blatt 1848. Nr. 43, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXIV. Bd. S. 68. — v. der Busch, Bericht über die Verhandlungen schwedischer Arzte 1849/50, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXVI. Bd. S. 150 (S. 152). — Jenner, On the use of the neutral sulphits etc. Med. Tim. 1851. No. 60, cit. n. Canstatt's Jahresber. 1851. IV. Bd. S. 254. — Neale, A case of Sarcina ventriculi etc. Med. Tim. Juny 1852. p. 623, cit. n. Küchenmeister, l. c. S. 16. — Fuchs, Bericht über die medicinische Klinik zu Göttingen im Jahre 1853/54, cit. n. Schmidt's Jahrb. XCVI. Bd. S. 131 (S. 134). — Hassal, Sarcina ventriculi etc. Lancet 1853. p. 338, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXIX. Bd. S. 164. — Jones, Ueber die Alkalescenz des Harns bei Magenkrankheiten. Med. chir. Transact. XXXV. Bd., cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXIX. Bd. S. 280. — Lindsay, Ueber Fettkrystalle und Sarcina ventriculi in ausgebrochenen Stoffen. Med. Tim. and Gaz. Aug. 1854, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXXVI. Bd. S. 149. — Leared, Ueber Sarcina des Magens. Ibid. Nov. 1854, cit. n. ibid. S. 150. — Barnes, Sarcina ventriculi mit Fettleber. Lancet 1854. Jan., cit. n. Schmidt's Jahrbücher. LXXXIII. Bd. S. 178. — Miles, Fall von Sarcina ventriculi mit Erbrechen von Gallensteinen. Lancet 1861. I. 3, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXI. Bd. S. 43. — Beale, Very minute sarcinae. Arch. of med. II. 8. p. 285. 1861, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXX. Bd. S. 290. — Oppolzer, Erweiterung des Magens mit Erbrechen von Sarcina. Spitalzeitung 1863, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXIX. Bd. S. 296. — Harley, Brit. med. Journ. 1869. 20, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXLII. Bd. S. 153.

8) Zwei Beobachtungen. Sarcina bei einem 10 Monate alten Kinde. Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. VIII. Bd. 1849. S. 207.

1) l. c. (Froriep's Notizen 1846. [XXXVIII. Bd. Nr. 11] Nr. 825. S. 170.)

2) Die Sarcine. Archiv f. physiol. Heilk. 1847. VI. Bd. S. 747.

3) Microscop. Journ. London 1842, cit. n. Schlossberger, l. c. (Arch. f. physiologische Heilkunde. IV. Bd. S. 328), und Frerichs, l. c. (Häser's Archiv. X. Bd. S. 142.)

4) Hasse und Kölliker, Beobachtungen über die Sarcina ventriculi. Mittheilungen der Züricher naturforschenden Gesellschaft. 1847, cit. n. Schlossberger, l. c. (Archiv f. physiol. Heilk. VI. Bd. S. 762.)

Digitized by Google

sowie die Entbehrlichkeit einer gegen die Sarcine gerichteten Therapie dargethan. Hasse insbesondere hatte den Satz aufgestellt: „Die Gegenwart der Sarcina im Magen und Darmkanal erzeugt Symptome, welche eine eigenthümliche Erkrankung darstellen, die sich von anderen Arten der Dyspepsie wesentlich unterscheiden." Wie sehr man auch später geneigt war, durch das charakteristische Aussehen der Sarcina bestochen, ihr eine ganz besondere Wirkung beizulegen, geht daraus hervor, dass z. B. van der Corput[1]) die Vermuthung aussprach, dass die Entwicklung einer Sarcina botulina in geräucherten Würsten als Ursache der giftigen Wirkung zu betrachten sei, und Regnal[2]) zur Erklärung der giftigen Eigenschaft einer von ihm untersuchten Salzlake diese von van der Corput angenommene Sarcina botulina heranzog, allerdings ohne ihre Existenz zu erweisen. Wenn nun auch der Sarcina ventriculi eine directe pathogene Bedeutung nicht zukommt, so dürfte es doch wohl zu weit gegangen sein, wenn man ihr jeden semiotisch-diagnostischen Werth absprechen wollte[3]). Ueber die Reichlichkeit, in welcher Virchow und Frerichs in den Fällen, in welchen eine Magenerkrankung nicht vorlag, die Sarcine gefunden haben, fehlen nähere Angaben. In der Spülflüssigkeit, welche man bei Probeauswaschungen des Magens erhält, mag man vielleicht gelegentlich bei genauester Untersuchung ganz vereinzelte Sarcineballen zu Gesicht bekomen, ohne dass dieses Factum eine besondere Beachtung verdiente, eine irgend reichlichere Menge deutet dagegen in der Regel auf das Bestehen besonders intensiver und, wie letzthin wieder noch Naunyn[4]) bemerkte, durch Stauung des Mageninhalts begünstigter Gährungsvorgänge.

Im Darmkanale und den Fäces ist die Sarcine wiederholt beschrieben worden. Es sei kurz erwähnt, dass die ersten Angaben hierüber von Bennet und Hasse[5]) gemacht sind.

Von dem allgemeinen mikroskopischen Verhalten der Sarcina ventriculi hat bereits Goodsir eine zutreffende Schilderung gegeben,

1) Ueber das Gift, welches sich in geräucherten Würsten entwickelt. Journ. de Chim. méd. 1855, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXXVII. Bd. S. 303.

2) Giftige Wirkung der Salzlake auf Thiere. L'Union 1855, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXXVII. Bd. S. 303.

3) Vgl. z. B. Sarcine in Eulenburg's Realencyclopädie.

4) Ueber das Verhältniss der Magengährungen zur mechanischen Insufficienz. Deutsch. Archiv. f. klin. Med. XXXI. Bd. S. 225 (S. 234).

5) l. c., vgl. auch Demme, l. c., Wedl, l. c. (Sarcine in Cholerastühlen), ebenso Dr. J. Alderts Mensonides, Nederl. Lanc. 1849, cit. n. Schmidt's Jahrb. LXXVIII. Bd. S. 95.

Digitized by Google

die jedoch insoweit einer später von Virchow[1]) angebrachten Correctur bedurfte, als Goodsir die Entwicklung der Sarcinecolonien im Dickendurchmesser entgangen war. Bezüglich einiger Einzelheiten, insbesondere des Vorhandenseins von Kernen, sind im Verlaufe der weiteren Untersuchungen vielfache Differenzen zu Tage getreten, weil die einzelnen Beobachter von verschiedenen grossen Colonien als Einheiten ausgegangen sind und ihrerseits die Aeusserungen der früheren Autoren nicht immer im Sinne dieser aufgenommen haben. Diese Differenzen auszugleichen und die anscheinend einander widersprechenden Angaben unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Beobachtungen in Zusammenhang zu bringen, ist Suringar[2]) mit Glück bemüht gewesen. Ein genaueres Eingehen darauf dürfte zu weitläufig sein. Es darf als sicher angesehen werden, dass sich die Sarcinecolonie aus einzelnen, leicht ovalen Zellen von ca. 2,5 μ Grösse zusammensetzt. „Die Zellvermehrung geht durch einfache Zweitheilung, welche mit regelmässiger Abwechselung in den 3 Richtungen successive geschieht, von Statten, indem das Wachsthum in den 3 Richtungen ununterbrochen fortschreitet." Suringar kam zu diesem Resultat, indem er zahlreiche Sarcineflächen ausmass und die erhaltenen Werthe mit einander unter genauer Berücksichtigung der Anzahl der constituirenden Zellen sowie ihrer jeweiligen Entwicklungsphase verglich. Frerichs hatte sich dieselbe Ansicht über die Entwicklung der Sarcine gebildet, indem er die bei seinen Hunden erhaltenen, durch spätere Beobachtung am Menschen bestätigten, mikroskopischen Bilder nebeneinanderstellte. Hiermit stimmen auch die Ergebnisse bei der Heusarcine. Welcker hatte ein mehr gleichzeitiges Zerfallen der Zellen in ihre 8 Theile annehmen zu müssen geglaubt.

Von Wichtigkeit ist die Frage, ob die Sarcinezellen eine Cellulosehülle besitzen. Die früheren Autoren Hasse, Virchow, Frerichs, Schlossberger haben sich vergebens gemüht, mit Jod und Schwefelsäure die für Cellulose charakteristische Blaufärbung zu erhalten. Robin[3]) und Küchenmeister (l. c.) geben in ihren Zusammenstellungen keine hierauf bezüglichen Angaben, lediglich Pockels[4])

1) l. c. (Froriep's Notizen. 1846. S. 174.)

2) l. c. und Ein Wort über den Zellenbau der Sarcina. Botanische Zeitung 1866. S. 269.

3) Histoire naturelle des végétaux parasites, qui croissent sur l'homme et sur les animaux vivants. Baillière. Paris 1853. p. 331.

4) Nonnulla de Sarcina Goodsirii. Diss. 1848, cit. n. Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. III. Bd. S. 1066, und Schlossberger, Lehrbuch der organischen Chemie. Müller. Stuttgart 1854. S. 76.

Digitized by Google

will das Eintreten der Mulder'schen Reaction beobachtet haben. Suringar hat sich dann mit voller Sicherheit von dem Vorhandensein der Cellulosemembran überzeugen können. Ohne weitere Vorbereitung zeigte sich nur am Rande der Zelle eine ganz leichte, kaum sichtbare Blaufärbung, wurde dagegen die Sarcine zuvor mit Salpetersäure oder durch mehrere Stunden mit Natronlauge behandelt, so trat die Cellulosereaction sowohl mit Jod und Schwefelsäure als auch mit Jodchlorzinklösung in voller Deutlichkeit auf. Es gelingt leicht, durch eigenen Augenschein den Beweis für die Richtigkeit der Angabe zu erheben, auch ohne dass zuvor Salpetersäure oder Natronlauge eingewirkt haben. Man bringt möglichst wenig von der sarcinehaltigen Flüssigkeit auf den Objectträger, setzt einen grossen Tropfen der Schultz'schen Jodchlorzinklösung zu, mischt, wartet kurze Zeit ab und legt dann erst das Deckglas auf. Das Bild, welches sich nunmehr darbietet, ist durch den Farbencontrast ausserordentlich anziehend. Neben den tiefblauen Amylumkörnern heben sich mit röthlich violetter Farbe die Sarcinaballen ab. Stellt man diese Reaction in der Weise an, dass man das Reagens vom Rande des Deckglases zutreten lässt, so gelingt die Reaction meist nur unvollkommen, anscheinend weil das Jod sofort vom Amylum in Beschlag genommen wird. Bei genauerem Zusehen zeigt es sich, dass lediglich die äussere Hülle der Zellen die röthlich-violette Farbe angenommen hat. Behandelt man die Präparate mit Carmin, Hämatoxylin oder Anilinfarbstoffen, so erscheint nun umgekehrt der Inhalt der Zelle gefärbt, die Zellwand dagegen mehr oder minder farblos. Recht übersichtliche Bilder erhält man, wenn man zuvor den Zellinhalt mit Hämatoxylin blau färbt und dann die Cellulosereaction mit Jodchlorzinklösung anstellt. Die Sarcine nimmt die Anilinfarbstoffe insbesondere sehr begierig auf und wird leicht überfärbt. Es empfiehlt sich deshalb, verdünnte Lösungen und nicht zu lange Zeit hindurch einwirken zu lassen. Die Mulder'sche Reaction gibt nicht so sinnfällige Resultate, weil die Jodfärbung des Zellinhalts die Blaufärbung der Hülle nicht rein zu Tage treten lässt, immerhin aber sieht man besonders am Rande mit vollster Sicherheit, wie unter der Einwirkung der Schwefelsäure die Umänderung der gelben Jodfarbe erfolgt.

Die bereits von Goodsir anfänglich gehegte, dann aber verlassene Ansicht, dass der Sarcine ein Kieselskelet zukomme, welche später Lebert[1]) vermuthungsweise äusserte und Hallier[2]) bestimmt aussprach, hat Suringar endgültig als unrichtig zurückgewiesen.

1) Robin, l. c. p. 337. 2) Suringar, l. c. (Botanische Zeitung. 1866.)

Digitized by Google

Einen Kern in den primitiven Zellen darzustellen, gelang auf keine Weise. Suringar nimmt einen solchen an. Er sah ihn angeblich an Carminpräparaten und auch hier nur angedeutet. Die Abbildungen von Suringar zeigen in der Mitte der Zelle einen leichten Schatten. Keinesfalls hat die Sarcinezelle einen derartigen Kern, wie ihn Marpmann[1]) in Fig. 2 abbildet. Man erhält wohl gelegentlich insbesondere bei Sarcine, die längere Zeit aufbewahrt ist, solche Bilder, kann sich aber dann bei entsprechender Behandlung überzeugen, dass Marpmann's Kern die Färbung annimmt und sein Zellkörper die Cellulosereaction gibt. Dasselbe gilt von den Abbildungen Zürn's (l. c.), Flügge's[2]) u. A. Bei Flügge zeigt nur ein Theil der Sarcinazellen einen Kern. Zopf[3]) bildet die Sarcine ohne Kerne ab und stellt seinerseits die gegentheiligen Angaben als einen Irrthum hin.

Die verschiedenen chemischen Reagentien Alkohol, Aether, Chloroform, verdünnte Säuren etc. etc. waren ohne wesentlichen Einfluss. Nur wenn man vom Rande des Deckglases zum Präparat concentrirte Schwefelsäure, resp. concentrirte Kalilauge zufliessen liess, zerfielen die Sarcinen unter Entfärbung. Infolge der eintretenden Quellung wurden die Würfel auseinandergesprengt. Auch bei der Aufbewahrung zeigt die Sarcine eine erhebliche Widerstandsfähigkeit. So gibt bereits Virchow[4]) an, dass v. Frantzius sie ein Jahr lang in der nativen Flüssigkeit gehalten, ohne dass sie sich veränderte. Duckworth[5]), der Mageninhalt drei Jahre hindurch in gut verschlossenen Flaschen aufhob, fand sie nach dieser Zeit noch unversehrt. Nicht immer jedoch bewahren die Sarcineballen so lange ihre Form. Itzigsohn[6]) u. A. sahen sie schon vor Jahresfrist zerfallen. Gelegentlich genügen Wochen.

Frerichs[7]) versuchte die Sarcina ventriculi auf Stärkekleister und Brod, jedoch ohne Erfolg überzupflanzen. Es entwickelten sich sehr verschiedene Pilzformen, aber keine neue Sarcine. Ebensowenig gelang es ihm, bei Aufbewahrung der ausgebrochenen Massen bei

1) Die Spaltpilze. Halle 1884. S. 164.

2) Fermente und Mikroparasiten. Handbuch der Hygiene von Pettenkofer und v. Ziemssen. I. Theil. 2. Abth. 1. Heft. Vogel. Leipzig 1883. S. 109.

3) l. c. S. 85.

4) l. c. (Froriep's Notizen 1846.) S. 174.

5) Eichhorst, l. c. S. 209.

6) Zur Naturgeschichte der Sarcina ventriculi Goodsir. Virchow's Archiv. 1858. XIII. Bd. S. 541 (S. 544).

7) l. c. S. 141.

Digitized by Google

25° C. ein Wachsthum oder eine Vermehrung der Sarcine wahrzunehmen. Auch Braun's[1]) Versuche, die Magensarcine ausserhalb des Körpers zu cultiviren, schlugen fehl. Die Weiterentwicklung der Sarcina ventriculi im hängenden Tropfen auf einem heizbaren Objecttisch unter dem Mikroskop zu verfolgen, glückte mir ebenfalls nicht. Es schien allerdings eine nochmalige Theilung der Zellen und somit eine Vermehrung der Einzelindividuen einzutreten, eine Vergrösserung der Colonie wurde jedoch nicht gesehen.

An Versuchen, die Herkunft der Sarcina ventriculi Goodsir aufzuklären, eventuell sie mit bekannteren Organismen in Zusammenhang zu bringen, fehlt es nicht. Goodsir prüfte das Trinkwasser und die Speisen, Hasse untersuchte den Schleim aus Rachen- und Mundhöhle, das Secret der Tonsillen, den Speichel, ob etwa die Sarcina von hier stamme. Schlossberger[2]) nahm die Sarcine anfänglich für zerfallene Muskelfasern. Später suchte er sie befangen in den Ansichten seiner Zeit von der Generatio aequivoca „künstlich und nach Willkür, etwa nach Art der Hefepilze, zu erzeugen", indem er Gemische von Zuckerlösung, resp. diabetischem Harn und Eiweiss, Pflanzenschleim etc. mit Bierhefe versetzte und bei einer Temperatur von 30° C. hielt. Auch Müller[3]) verweist auf die Generatio aequivoca. Simon[4]) betrachtete die Sarcine als „eine weitere Entwicklung der Hefezelle", Itzigsohn[5]) als ein sich bei der Vermehrung im Körper nicht zu höherer Stufe entwickelndes Durchgangsstadium einer fädigen Alge. Mettenius[6]), dem Lehmann[7]) folgte, identificirte sie mit Merismopoedia punctata Meyen[8]), welche Meyen selbst für identisch mit Gonium tranquillum und G. glaucum Ehrenberg, Mettenius auch mit G. hyalinum hält, ob-

---

1) Welcker, l. c. (Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. III. Reihe. V. Bd.) S. 211 Anmerkung.

2) (Analogie der Sarcina mit zerfallender Muskelfaser.) Würtemb. medicin. Corresp.-Blatt. 1846. S. 170, cit. n. Schmidt's Jahrb. LIV. Bd. S. 11.

3) Einige Bemerkungen über die Sarcina ventriculi. Botanische Zeitung. 1847. Nr. 16. S. 273.

4) a) De Sarcina ventriculi. Diss. inaug. Halis 1847. b) Ueber die Entwicklung der Sarcine aus dem Hefenpilz. Virchow's Archiv. 1849. II. Bd. S. 331.

5) l. c. S. 547.

6) Zur Geschichte der Sarcine. Henle-Pfeuffer's Zeitschr. f. rat. Med. 1849. VII. Bd. S. 355.

7) Lehrbuch der physiologischen Chemie. Engelmann. Leipzig 1850. II. Bd. S. 128.

8) Beobachtungen über einige niedere Algenformen. Nov. act. Acad. Caes. Leop. 1829. T. XIV. P. II. p. 771; vgl. auch Mettenius, l. c.

Digitized by Google

wohl doch die von Ehrenberg[1]) für G. tranquillum und G. glaucum mitgetheilten Grössenangaben (9 μ und 3,5—5,5 μ) untereinander erheblich differiren. Robin trennte sie wegen der kleineren Colonien, dem Näherzusammenliegen der Zellen und der Grösse dieser[2]) ab und beschrieb sie als Merismopoedia ventriculi Ch. R., eine Benennung, gegen die Welcker unter Hinweis auf den Gattungscharakter der Merismopoedien Protest einlegte.

Es steht das rein flächenhafte Wachsthum der Merismopoedien zu dem ausgesprochen kubischen der Sarcina ventriculi in einem solchen Gegensatz, dass es allerdings den Thatsachen äusserst wenig entsprechend wäre, wollte man die Sarcina ventriculi Goodsir unter die Merismopoedien einreihen. Glaubt man, wie es insbesondere früher vielfach geschehen ist, die Sarcina ventriculi zu den Spaltalgen stellen zu sollen, so mag man sie bei denjenigen Gattungen der Familie der Chroococcaceen unterbringen, bei welchen die Zellvermehrung in den 3 Richtungen des Raums statthat. Der Entscheid, ob der bräunliche Farbstoff, den die Sarcina ventriculi meistens zeigt, als Phycochrom aufzufassen sei, muss competenteren Beurtheilern anheim gegeben werden, jedoch ist zu bemerken, dass die Sarcine, wie man sich durch eigenen Augenschein gelegentlich überzeugen kann, auch im Magen des Menschen mitunter farblos erscheint. Virchow hat dieses übrigens bereits in seiner ersten Publication erwähnt. Bringt man andererseits die Sarcina ventriculi zu den Spaltpilzen und stellt, mit welchem Rechte auch immer, eine Gattung Sarcina auf, so dürfte bei der Fixirung des Gattungscharakters wohl dem Umstande Rechnung zu tragen sein, dass die Bezeichnung der Gattung von der Sarcina ventriculi entlehnt wird, diese aber in ihrem ganzen Verhalten, insbesondere der Art ihres Aufbaues, so äusserst charakteristisch ist, dass dadurch dem Begriffe „Sarcina", wenigstens für Mediciner, eine ganz bestimmte Bedeutung innewohnt, die mit ihm ganz unwillkürlich stets verbunden wird. Will man diejenigen Spaltpilze, bei welchen die Zellvermehrung nur nach 2 Richtungen des Raums statthat, mit der Sarcine zusammen in eine Gattung vereinigen, so dürfte es empfehlenswerther sein, eine Bezeichnung von weniger ausgesprochener eigener Bedeutung zu wählen, nicht aber, wie es z. B. Winter[3]), wenn auch unter Hinweis auf die statt-

1) Die Infusionsthierchen. Leipzig 1838. S. 57. 58. Taf. III. Fig. 3, 4, 5.

2) Robin nahm die Sarcinetetrade für eine einzelne Zelle und gab dann den Durchmesser dieser auf 8 μ an.

3) Rabenhorst, Kryptogamenflora. Kummer. Leipzig 1881. I. Bd. Pilze von Winter. S. 49.

Digitized by Google

gehabte Erweiterung des Begriffs, und in Anlehnung an Winter auch Flügge in seinem doch „vorzugsweise für Mediciner bestimmten" Werke thut, eine Gattung Sarcine zu nominiren und hierunter neben der Sarcina ventriculi Organismen aufzuführen, die früher ihrem Wachsthume nach mit Recht zu den Merismopoedien gerechnet wurden, neuerdings aber bezüglich ihrer Algennatur zweifelhaft geworden sind. Es macht in der That einen äusserst befremdenden Eindruck, z. B. das sich so wesentlich anders als die Sarcina ventriculi verhaltende Merismopedium Reitenbachii[1]) plötzlich als Sarcina Reitenbachii bezeichnet zu finden. Indem ich mich jeglichen Urtheils über die Richtigkeit und Nothwendigkeit der Transferirung der ehemaligen Merismopoedien zu den Schizomyceten enthalte, möchte ich doch anheimgeben, ob es nicht vielleicht angezeigt gewesen wäre, die stattgehabte Namensänderung durch einen Zusatz zu markiren. Winter führt allerdings die Synonyma auf und Flügge gibt in der Einleitung zu dem Abschnitt über Morphologie und Systematik der Mikroorganismen seine Quellen an, dem Text nach gewinnt man aber den Eindruck, als hätte z. B. Caspary seinerseits ursprünglich eine Sarcina Reitenbachii beschrieben.

Unter den Spaltpilzen nimmt die Sarcina ventriculi insoweit noch eine etwas besondere Stellung ein, als sie bisher der einzige Spaltpilz ist, bei welchem sich mikrochemisch Cellulose hat nachweisen lassen. Bis auf die Angaben von Leber[2]) handelt es sich in den Mittheilungen[3]), in welchen über eine besondere Färbung von Schizomyceten auf Jodzusatz berichtet wird, lediglich um eine selbständige Wirkung des Jods ohne Beihülfe von assistirenden Agentien, wie sie für das Zustandekommen der Cellulosereaction Bedingung sind. Für das Eintreten der Jodreaction bei Leptothrix buccalis ist nach Leber in der Regel die Gegenwart einer Säure nothwendig und nur ausnahmsweise erfolgt auch ohne Zusatz einer solchen eine Violettfärbung. Ausser in der Verschiedenheit aber der sich mit Jod ergebenden Färbung ist, wie Leber betont, ein wesentlicher Unter-

1) R. Caspary, Merismopedium Reitenbachii. Schriften der physikalisch-ökonomischen Gesellschaft zu Königsberg i. Pr. 1874. XV. Bd. S. 104.

2) Entstehung der Zahncaries. Sitzungsbericht der Berl. med. Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1867. S. 177. Vgl. auch Leyden und Jaffe, Ueber putride Sputa etc. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. II. Bd. S. 488. (Berl. klin. Wochenschr. 1867. S. 9.)

3) Vgl. u. A. Nothnagel, Die normal in den menschlichen Darmentleerungen vorkommenden niedersten pflanzlichen Organismen. Zeitschr. f. klin. Med. III. Bd. S. 275, sowie Leber, l. c. (Berl. klin. Wochenschr. 1882. S. 163).

Digitized by Google

schied gegenüber der Cellulosereaction noch darin gegeben, dass für diese die Zufügung einer sehr starken Schwefelsäure erfordert wird, für die Leptothrixfärbung hingegen es lediglich auf saure Reaction der Flüssigkeit ankommt und starke Säuren geradezu schädlich wirken. Vor Allem aber ist festzuhalten, dass diese Jodfärbung immer nur den Inhalt, nicht die Hülle der Spaltpilze betrifft, während die Cellulosereaction bei der Sarcina ventriculi eben von der Hülle gegeben wird. Munk will auf Jod und Schwefelsäure auch bei seinem Falle von Urinsarcine „zuweilen eine schwach bläuliche Färbung" gesehen haben. Bei der Heusarcine[1]) liess sich Gleiches nicht mit Sicherheit feststellen, auch kam auf Behandlung mit Jodchlorzinklösung Cellulosereaction nicht zur Beobachtung, vielleicht nur wegen zu geringer Mächtigkeit der Cellulosehülle.

Ueberblicken wir zunächst noch einmal die Fälle, in welchen von der Auffindung von Sarcine berichtet wird, so sind ausser den Fällen von Magensarcine nur wenige wirklich sichergestellt, in denen typische Sarcineformationen zur Beobachtung gelangten. Es sind dieses die Fälle von Harnsarcine und der von Munk mit Pneumonomycosis sarcinica.[2]) Für eine weitere Anzahl bleibt es mehr oder minder zweifelhaft, ob wirkliche Sarcine gesehen wurde, für einen grossen Theil dagegen steht es fest, dass lediglich einschichtige Gruppen von quaternär neben einander geordneten Zellen wegen der Aehnlichkeit, welche sie in ihrem Aussehen mit der Flächenansicht von Sarcina ventriculi boten, als Sarcine beschrieben worden sind. Schon bei isolirter Betrachtung einzelner von den Fällen von eigentlicher Sarcinosis, noch mehr aber bei Zusammenfassung mehrerer zu derselben Kategorie gehörender Beobachtungen zeigt sich, dass die Neigung zur Bildung grösserer Colonien, sowie die Resistenzfähigkeit dieser eine sehr wechselnde ist, als auch, dass anscheinend geringe Aenderungen des Substrats genügen, um die Sarcine in minder typischer Weise auftreten zu lassen. So sah Welcker, wie oben erwähnt, nur kleinere Würfelformen, Munk auch grössere und er daneben noch einzelne und gepaarte Zellen. Die grösseren Würfel zerfielen sehr bald nach der Entleerung des Urins. Leube beobachtete, dass sich die Sarcine im stehengelassenen Urine allmählich verlor, sobald derselbe ammoniakalisch wurde. Während sich die Sarcine bei den mehr an chronischen Affectionen leidenden Kranken als

1) Ebensowenig bei der Lungensarcine in dem letzthin (vgl. oben Anmerkung) beobachteten Falle von Pneumonomycosis sarcinica. (Zusatz bei der Correctur.)

2) Der in der Anmerkung erwähnte Fall ist hier auch zu nennen. (Zusatz bei der Correctur.)

Digitized by Google

sehr hartnäckig erwies, war sie bei der einen Patientin Heller's, die nur vorübergehend erkrankt war, nach wenigen Tagen nicht mehr nachweisbar, indem die charakteristischen Formen mehr und mehr undeutlich wurden. Ob in dem Munk'schen Falle von Lungensarcine auch die einzelnen Entwicklungsstufen von dem einfachen Coccus bis zur Sarcinecolonie hinauf oder nur diese allein vorhanden waren, geht aus den kurzen Angaben nicht hervor. Die einzelnen Würfel zerfielen sehr leicht. Es steht dieser Fall den übrigen von „Lungensarcine" ganz unvermittelt gegenüber, wenn man nicht die Tetradenformen der letzteren als rudimentär entwickelte Sarcinecolonien auffasst. Wie sehr auch die einfache Tetradenform an bestimmte Verhältnisse gebunden ist, dafür spricht die oben citirte Mittheilung Nauwerck's über das allmähliche Zurücktreten derselben in einem Fall von Pharyngomycosis sarcinica. Selbst bei der in ihrem Verhalten so constanten Magensarcine finden sich Uebergangsformen. Im menschlichen Magen scheint allerdings die Vorbedingung für das Zustandekommen der ausgesprochenen Colonienbildung ziemlich häufig vorhanden zu sein, so dass man in der Regel keine primitiven Formen zu sehen Gelegenheit hat. Differenzen zeigen sich in den verschiedenen Fällen insoweit, als die Sarcinen bei Aufhebung der einzelnen Magenflüssigkeiten ihre Form nicht gleichmässig zu bewahren vermögen. Ausserdem sind Fälle mitgetheilt [1]), in denen sich die Sarcine bei Verschlechterung des Patienten und Aenderung der Beschaffenheit der Magenflüssigkeit unter Einbüssung der Form dem Nachweis entzog, in denen sie unter dem Gebrauch von bestimmten Medicamenten, z. B. Chlorkalk, zeitweise verschwand, um nach dem Aussetzen derselben wiederzukehren. Als einem Patienten mit Magengährung, bei dem ausserordentlich viele und sehr grosse Sarcinen vorhanden waren, versuchsweise Zucker und zuckergebende Substanzen fast völlig entzogen wurden und er neben etwas Milch und weich gekochten Eiern nur Fleischdiät erhielt, nahm die Menge der Sarcinen sehr erheblich ab und die einzelnen Colonien entwickelten sich nicht mehr bis zu der früheren Individuenzahl. Bei der Hühnersarcine trifft man neben achtzelligen Würfeln häufig Tetraden, mitunter auch nur letztere, die man dann trotz des Fehlens typischer Colonien als zur Hühnersarcine gehörig auffassen muss. Es tritt hier eine Abhängigkeit der Colonienbildung von äusseren Verhältnissen zu Tage, der Einfluss dieser auf die Entwicklung der Eigen-

1) Vgl. u. A. More, Lancet 1873. Jan., cit. n. Schmidt's Jahrb. CLIX. Bd. S. 182; Leared (Chlorkalk) l. c. (Schmidt's Jahrb. LXXXVI. Bd. S. 150.)

Digitized by Google

schaft der Zellen, sich nach der Theilung nicht gleich zu trennen, sondern mehr oder minder lange Zeit in Zusammenhang zu bleiben.

Vergegenwärtigt man sich nunmehr die aus den oben mitgetheilten Versuchen gewonnene Thatsache, dass ein Mikroorganismus auf einer Anzahl Nährmedien in regellos geordneten Kokkenhaufen vegetirt, auf dem einen oder anderen Substrate als Sarcine wächst, so drängt sich die Frage auf, ob denn überhaupt das Auftreten dieser in ihrem Aussehen allerdings so ausserordentlich charakteristischen Wachsthumsform hinreichend constant statthat und schwer genug ins Gewicht fällt, um derselben den Werth eines Eintheilungsprincips zu geben und die Aufstellung einer Gattung Sarcina zu rechtfertigen. Kommt nicht vielleicht dieser eigenartigen Colonienbildung lediglich die Bedeutung einer von einem bestimmten Coccus unter bestimmten Ernährungsverhältnissen gegebenen Reaction zu? Allgemein dürfte sich diese Frage kaum entscheiden lassen, ehe nicht weitere systematische Versuche über das Verhalten auch von anderen in Sarcineform vorkommenden Organismen vorliegen und Erfahrungen gesammelt sind, ob die Sarcineform in allen Fällen so eng an gewisse äussere Verhältnisse gebunden ist, wie bei der Heusarcine, oder ob Organismen existiren, bei welchen diese Art der Colonienbildung regelmässig vor sich geht. Nur für letztere würde die Zusammenfassung unter einer Gattung „Sarcina" recht eigentlich passen, für die anderen ist die gelegentliche Bildung von Sarcinen lediglich eine Charaktereigenschaft, benützbar unter Berücksichtigung der für die einzelnen zur Entstehung von Sarcine erforderten Bedingungen und der sonstigen Wachsthumsverhältnisse zwischen ihnen selbst zu unterscheiden, sowie sie von anderen im Uebrigen vielleicht sich ganz ähnlich verhaltenden Kokken zu trennen.

Wenn nun auch bisher nur für den einen Fall der Heuaufgusssarcine mit Sicherheit die Identität der Einzelindividuen in regellosen Kokkenanhäufungen und Sarcinecolonien nachgewiesen ist, so liegt doch die Möglichkeit nahe, dass ein Gleiches häufiger vorkommt, und es erscheint nicht angänglich, ganz allgemein eine Gattung Sarcine aufzustellen, da dann leicht ebendieselben Organismen je nach ihrem Auftreten unter zwei verschiedene Gattungen, bald die Mikrokokken, bald die Sarcinen, untergeordnet werden würden. Die Richtigkeit der zu Grunde liegenden Beobachtung vorausgesetzt, erscheint an dieser Stelle eine Mittheilung von Schabelsky[1]) erwähnens-

1) Ueber die Beziehung der Sarcina zu Leptothrix buccalis und zu Bacillus ulna. Arbeiten d. Naturforschergesellschaft an d. Universität Charkoff. Tome XII. p. 21. 1879 (russisch), cit. n. Just, Bot. Jahresber. 1879. VII. Bd. 1. S. 596.

Digitized by Google

werth, der aus Leptothrix buccalis und Bacillus ulna Sarcine entstehen gesehen haben will. Die Fäden zerfielen in Kugeln, diese wuchsen oval aus, theilten sich quer. Wachsthum und Theilung schritten in gleicher Weise fort, es bildeten sich Tafeln aus vielen Vierecken bestehend und auch, indem die Vermehrung und Anordnung der Elemente nicht nur in einer Fläche erfolgte, kubische Körper, die aus 8 Gliedern bestanden. Wenngleich die Existenz echter Sarcinen nicht direct in Abrede gestellt werden kann, so lässt sich doch für die bisher bekannt gegebenen Fälle, in welchen von der Auffindung der Sarcine berichtet wird, die Vermuthung nicht von der Hand weisen, dass sie, wenn auch vielleicht nur zum Theil, so aufzufassen sind, dass ein gewöhnlich als Coccus ohne besondere Anordnung wachsender Mikroorganismus in das betreffende Nährsubstrat eingedrungen dort zufällige Bedingungen vorfand, welche das Zusammenbleiben der Tochterzellen, die Formation von Colonien im Sarcinetypus begünstigten. Auf diese Weise wäre die Thatsache, dass Sarcine und sarcineartige Colonien trotz der Auffindung unter den heterogensten Bedingungen doch verhältnissmässig selten zur Beobachtung kommen, weniger auffällig. Es würde sich, auch ohne dass man wieder eine neue Sarcinespecies anzunehmen brauchte, erklären, dass gelegentlich gleichzeitig in demselben Substrate verschieden grosse Sarcinen gesehen werden. Eine hierher gehörige Beobachtung, welche Eberth bei einem Affen machte, ist oben mitgetheilt. Der Bericht Beale's über das Vorkommen einer sehr kleinen Magensarcine, „kleiner als irgend eine Species, die Beale je im Harn oder anderwärts gesehen hatte", ist, nach dem Referat zu urtheilen, wenig belangreich. Ich selbst habe in zwei Fällen von Magengährung neben der gewöhnlichen Sarcina ventriculi Goodsir eine kleinere Form gefunden, deren Colonien bei gleicher Individuenzahl nur etwa halb so grosse Kanten als die der Sarcina ventriculi Goodsir zeigten. Diese kleinere Sarcine verlor sich, nachdem eine Zeit lang Magenausspülungen gemacht worden waren.

Die Frage nach den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen Sarcinen, welche früher, so lange die Sarcinen den übrigen Mikroorganismen streng gesondert gegenüberstanden, die Autoren lebhaft beschäftigte, hat wesentlich an Interesse eingebüsst, nachdem Zweifel an ihrer Natur als echter Sarcinen aufgekommen sind. Die Meinungen der einzelnen Autoren sind im Wesentlichen bereits oben referirt

1) Very minute sarcinae. Arch. of med. II. T. 8. p. 285. 1861, cit. n. Schmidt's Jahrb. CXX. Bd. S. 290.

Digitized by Google

worden. Sie differiren, je nachdem der Nachdruck auf die Grösse der einzelnen Zellen, den Grad der Entwicklung der Colonien gelegt oder der von den äusseren Verhältnissen auf die Ausbildung der Mikroorganismen geübte Einfluss vorangestellt wird. Am ehesten würden vielleicht die Sarcina ventriculi Goodsir und die Hühner- und Affensarcine für identisch zu halten sein. Zopf allerdings trennt sie wegen der geringeren Ausbildung, welche die Colonien der Hühnersarcine gegenüber denen der Magensarcine erreichen, ein Unterscheidungsmoment, dem ich weniger Bedeutung zumessen möchte.

Ein weitergehendes Interesse beansprucht an dieser Stelle nur das Verhältniss zwischen Sarcina ventriculi Goodsir und der auf Heuaufguss gezüchteten Sarcine. Es wurde diese zwar aus einer Sarcina ventriculi enthaltenden Magenflüssigkeit gewonnen, doch bildete ein in seinem Aeusseren wenig, vorwiegend vielmehr durch sein späteres Wachsthum auf dem Heuaufguss charakterisirter Coccus die Uebergangsstufe und es könnte der Einwurf gemacht werden, dass nicht die Sarcina ventriculi selbst, sondern ein neben ihr in dem Mageninhalte vorhandener Coccus bei den Culturen angegangen sei. Wenn auch diese Möglichkeit nicht a limine in Abrede gestellt werden kann, so ist doch zu berücksichtigen, dass ein entsprechend grosser Coccus in der zur Aussaat benutzten, frisch ausgeheberten Magenflüssigkeit nicht merkbar hervortrat, dass das Impfmaterial unter Leitung des Mikroskops aus einer besonders sarcinereichen Stelle des Präparats entnommen wurde, dass die als Sarcine angesprochenen Colonien der Zahl nach auf den Platten weitaus dominirten, dass sich schliesslich bei wiederholten Versuchen in verschiedenen Fällen stets das gleiche Resultat ergab.

Die für die Naturgeschichte der „Sarcinen“ wichtige Thatsache, dass gelegentlich ebendieselben Kokken je nach den äusseren Umständen bald regellose Kokkenhaufen, bald typische Sarcinen bilden können, wird hiervon übrigens in keiner Weise berührt.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Digitized by Google

XVIII.

Ueber sogenannte „Chorea“ beim Hund.

Von

H. Quincke,

in Kiel.

Vor einigen Jahren hatte ich die (seitdem leider nicht wiederholte) Gelegenheit, einen an sogenannter Chorea erkrankten Hund beobachten und experimentell verwerthen zu können. [1])

Die Krankheit hatte sich bei dem als Stubenhund gehaltenen jungen Spitzbastard im Anschluss an die Staupe entwickelt und bestand zur Zeit der Beobachtung 4 Monate. Tactmässig wiederholten sich, hauptsächlich an den Vorderbeinen langsame Beuge- und schnellere Streckbewegungen, so dass das Thier im Stehen mit dem Vorderkörper auf- und abschnellt oder wippt, wie wenn es springen wollte. Während des Laufens interferiren diese Bewegungen mit den Laufbewegungen; auch werden die Vorderbeine öfter überkreuzt. Da die Bewegungen auch im Sitzen ziemlich stark sind, so liegt der Hund meistentheils auf der Seite (links oder rechts); dabei sieht man, dass auch die Hinterbeine, namentlich die Zehen, abwechselnde Beuge- und Streckbewegungen machen, dass auch Schulterblatt- und Nackenmusculatur mitarbeiten. Der Kopf macht häufig Drehbewegungen, bald nach rechts, bald nach links, die Ohren Abductionsbewegungen; die Zunge geht bei offenem Maule vor und zurück. Augenmuskeln, Bauchmuskeln, Schwanz sind frei von Zuckungen.

Alle Bewegungen geschehen in regelmässigem Tact 100 bis 120 mal in der Minute; ihre Intensität, weniger ihre Frequenz, hängt wesentlich von äusseren Eindrücken ab, die das Thier treffen. Am deutlichsten sind stets die Vorderbeine bewegt, die Hinterbeine weniger, aber doch ziemlich constant; die rechtsseitigen Extremitäten sind stärker bewegt. Betheiligung von Kopf und Ohren sehr wechselnd.

1) Dass der Hund in der That das von den Thierärzten als „Chorea“ bezeichnete Krankheitsbild darbiete, wurde mir von Prof. Guillebeau von der Thierarzneischule in Bern bestätigt.

Digitized by Google

Das Thier ist freundlich, aber offenbar ängstlich, versteht seine Umgebung, gibt die Pfote mit unsicherer Bewegung wie ein Choreakranker; es versucht vergeblich auf einen Stuhl zu springen, springt auch ungeschickt von einem solchen herab. Fressen und Saufen sind nicht behindert.

In tiefer Morphiumnarkose (0,03 subcutan), wo es kaum reagirt, dauern die Zuckungen fort, fast gleich an Intensität und Frequenz.

Auf Chloralhydrat (2,0 subcutan) werden die Zuckungen schwächer, etwas seltener (80 statt 96) und unregelmässiger, schon zu einer Zeit, wo der Hund noch die Pfote geben kann. Auch im tiefen Schlaf sind die Zuckungen im rechten Vorderbein nicht ganz verschwunden.

Bei Aetherinhalation verschwinden die Krämpfe vollständig schon in leichter Narkose, zu einer Zeit, wo das Thier noch nicht bewusstlos ist; beim Erwachen beginnen die Zuckungen zuerst im rechten Vorderbein.

Galvanisation der Wirbelsäule (an Kreuzbein und Halswirbeln; Haut geschoren; 40—50 Elemente; Nadelablenkung 30—40 °) ist, sowohl auf- wie absteigend, ohne Einfluss auf Intensität und Häufigkeit der Zuckungen.

Schliesslich wurde der Einfluss von Rückenmarksdurchschneidungen untersucht; nachdem in Aethernarkose der Wirbelkanal und der Sack der dura mater eröffnet war. Als in der Höhe des drittletzten Brustwirbels das Mark zuerst in seiner rechten Hälfte, dann vollständig quer durchtrennt wird, verschwinden die Zuckungen zuerst nur in der rechten, dann in beiden Hinterextremitäten; Kopf und Vorderbeine zucken stark (Temperatur 38,3 ° in ano.), 4 Stunden später (Temperatur 40,8 °) wird nach Einleitung künstlicher Respiration das Mark in der Höhe des 3. Halswirbelbogens durchschnitten; beim Erwachen aus der Narkose stellt sich zuerst Zittern und dann allmählich auch die tactmässigen Bewegungen der Vorderbeine ein; doch sind dieselben schwächer, weniger regelmässig und etwas seltener (70—90) als früher, sie werden 1 Stunde lang in wechselnder Intensität beobachtet; auch im linken Hinterbein sind eine Zeit lang schwache und unregelmässige Zuckungen wahrzunehmen. Schliesslich wird das Thier durch Aethereinblasung und Athmungssuspension getödtet, die Vollständigkeit der Rückenmarkstrennungen durch die Section controlirt.

Makroskopisch zeigten Hirn und Rückenmark frisch nichts Abnormes. Durch Verderben der gehärteten Präparate wurde eine nähere anatomische Untersuchung des Centralnervensystems vereitelt.

Digitized by Google

Leider habe ich seit 6 Jahren nie wieder einen ähnlich erkrankten Hund bekommen können und möchte die Aufmerksamkeit anderer Aerzte auf diesen wohl nicht so seltenen Zustand lenken, der bisher nur in Frankreich näher studirt worden zu sein scheint.[1]) Unleugbar hat derselbe mit der Chorea des Menschen symptomatisch einige Aehnlichkeit, unterscheidet sich von derselben aber durch die Gleichförmigkeit und Tactmässigkeit der Bewegungen und durch das Fortbebestehen bei Ruhe aller Willensimpulse; in dieser Beziehung gleicht der Krampf mehr dem bei Athetose und bei Paralysis agitans. Das Centrum der periodischen Krampfbewegungen ist nach den Durchschneidungsversuchen im Rückenmark gelegen und zwar sowohl im Hals- wie im Lendenmark, da die Bewegungen bei Durchschneidung des Markes (nach anfänglicher, wohl durch das Trauma bedingter Hemmung) fortdauern; das gleiche Resultat erhielten die französischen Forscher. Es unterscheiden sich in Bezug auf ihren Entstehungsort diese spontanen „choreiformen“ Bewegungen der Hunde von den choreähnlichen Zuckungen, welche Harnack[2]) nach essigsaurem Bleitriäthyl beobachtete und welche bei Rückenmarksdurchschneidung verschwanden.

Abweichend von den Resultaten der Franzosen ist die Einflusslosigkeit der Galvanisation des Rückenmarks. Bemerkenswerth ist der Unterschied in der Wirkung der 3 narkotischen Mittel auf die Intensität der Zuckungen.

---

1) Chauveau citirt bei Ziemssen, Handbuch. XII. Bd. 2. S. 474. — Legros und Onimus, Journ. de l'anat. et de la phys. 1870. No. 4.

2) Dieses Archiv. Bd. VII. S. 188.

Digitized by Google

XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

56. Die Bildung des Harnstoffes in der Leber.

Von

W. v. Schroeder.

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich den Nachweis geliefert, dass bei künstlicher Durchblutung weder der Muskel, noch die Niere im Stande ist, eine Umwandlung von kohlensaurem Ammon in Harnstoff zu bewirken, während diese Synthese unter den gleichen Verhältnissen in der überlebenden Leber sehr leicht von Statten geht.[2]) Diese Beobachtungen sind mittlerweile von Salomon[3]) nachgeprüft und in allen Beziehungen bestätigt worden. Wenn aus obigen Versuchen mit gewisser Wahrscheinlichkeit sich schliessen liess, dass auch im lebenden Organismus die Leber allein das Organ ist, welchem ausser der Glykogen- und Gallenbildung noch die wichtige Function obliegt, das stetig im Kreislauf sich bildende Ammoniak in Harnstoff überzuführen und so ein heftiges Gift in einen indifferenten Körper zu verwandeln, so war es doch nothwendig, den umgekehrten Versuch anzustellen und zu zeigen, dass im lebenden Thier nach Ausschluss der Leber aus der Circulation eine Umwandlung des kohlensauren Ammons in Harnstoff nicht mehr stattfindet.

---

1) Dieses Archiv. Bd. XV. S. 364.

2) E. v. Cyon hat im Centralbl. f. med. Wissensch. 1883. S. 544 Prioritätsrechte in Bezug auf die Entdeckung der harnstoffbildenden Function der Leber, welche er bereits 1870 (Centralbl. f. med. Wissensch. Nr. 37) gemacht haben will, geltend gemacht. Ich habe es nicht für nothwendig gehalten, darauf speciell zu antworten. Jeder, der mit der Literatur der physiologischen Chemie bekannt ist, weiss, dass die Leberdurchleitungen Cyon's, bei denen nur die Liebig'sche Titrationsmethode angewandt wurde, zu gar keinem Schluss in Bezug auf den Harnstoff berechtigten, wie denn auch Niemand ausser dem Autor dieselben als Beweis der erwähnten Function angesehen hat.

3) Virchow's Archiv. XCVII. Bd. S. 149.

Digitized by Google

Bevor ich über dieser Frage gewidmete Versuche berichte, sei hier noch eine Durchblutung der Leber angeführt, die, nach Abschluss meiner früheren Arbeit gemacht, hier zweckmässig ihren Platz finden kann.

Die Versuchsanstellung sowie die Methode der Harnstoffbestimmung waren dieselben, wie sie in der eingangs genannten Arbeit ausführlich angegeben sind. Es wurde nur in dem folgenden Versuch ausser der von mir gewöhnlich benutzten Harnstoffbestimmungsmethode noch eine Parallelbestimmung ausgeführt, bei welcher das Eiweiss nicht durch Alkohol, sondern durch Erhitzen des Blutes mit etwas Essigsäure und dem mehrfachen Volum Wasser coagulirt wurde, um die Grösse des in letzterem Falle vermuthlich eintretenden Verlustes beurtheilen zu können.

Versuch 1.

Durchblutung einer Hundeleber.

Von einem grossen Hunde wurden 1100 ccm Blut entnommen. Ein kleiner Hund wird durch Verbluten getödtet und dessen Leber zum Versuche benutzt. Die vereinigte Blutmasse von 1600 ccm floss einmal durch die Leber, um Gleichmässigkeit der Mischung zu erzielen. Dann wurden 300 ccm zur Analyse I entnommen. Die Menge wurde grösser gewählt, da in diesem Fall auch eine Zuckerbestimmung ausgeführt wurde.

Anfang des Ammoniakzusatzes $^3/_4$2 Uhr. Anzahl der nach Ammoniakzusatz durchgeflossenen Liter Blut = 25. Dauer der Durchleitung 5 Stunden. Die Leber blieb in den ersten 4 Stunden weich und normal gefärbt, in der letzten wurde sie dunkler und härter.

Zugesetzt wurden 40 ccm einer Lösung von ameisensaurem Ammon = 0,8 g NH_3. Die Leber wog am Schluss des Versuches 290 g.

I. Zusammensetzung des Blutes bei Beginn der Durchströmung.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,4256 g Blut gaben 0,8100 g Trockensubstanz = 23,64 Proc.
b) 5,0010 g " " 1,1812 g " = 23,61 "
Mittel = 23,62 Proc.

Harnstoffbestimmung.

100 ccm Blut entsprachen 25 ccm der wässrigen Harnstofflösung.

a) 12,25 ccm derselben gaben 6,63 ccm CO_2
b) 10,0 " " " 5,41 " CO_2

25 ccm entsprechen demnach nach

a) = 14,52 ccm CO_2,
b) = 14,52 " CO_2

im Mittel = 14,52 ccm CO_2 = 0,0512 $\overset{+}{U}$

Das Blut enthielt also 23,62 Proc. Trockensubstanz und 0,0512 Proc. $\overset{+}{U}$.

Digitized by Google

II. Zusammensetzung des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 4,4487 g Blut gaben 1,0412 g Trockensubstanz = 23,40 Proc.
b) 6,4392 g = = 1,5170 g = = 23,55 =

Mittel = 23,47 Proc.

Harnstoffbestimmung.

A. Gewöhnliche Methode.

100 ccm Blut entsprechen 25 ccm wässriger $\overset{+}{U}$-Lösung.
a) 12,8 ccm derselben gaben 13,71 ccm CO_2
b) 7,7 = = = 8,50 = CO_2

25 ccm entsprechen nach a) = 26,79 ccm CO_2 = 0,0946 $\overset{+}{U}$
= b) = 27,62 = CO_2 = 0,0975 $\overset{+}{U}$

im Mittel = 0,0966 $\overset{+}{U}$

B. Coagulation des Blutes mit Essigsäurezusatz. Das Blut wird in das 5fache Volum heissen Wassers gegossen und durch Essigsäure das Eiweiss zur Coagulation gebracht. Das Filtrat wird nach Erkalten mit Bleiessig versetzt, der Niederschlag abfiltrirt und das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Dann wird der Harnstoff mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt und wie sonst bestimmt.

a) 100 ccm Blut = 25 ccm wässriger $\overset{+}{U}$-Lösung
8,0 = derselben gaben 8,0 ccm CO_2
25,0 = entsprechen 25,0 ccm CO_2 = 0,0883 g $\overset{+}{U}$

b) 100 ccm Blut = 50 ccm wässriger $\overset{+}{U}$-Lösung
15,5 = derselben gaben 7,66 ccm CO_2
50,0 = entsprechen 24,74 ccm CO_2 = 0,0873 g $\overset{+}{U}$

Es waren mithin gefunden worden nach B. a) = 0,0883 Proc. $\overset{+}{U}$
B. b) = 0,0873 = $\overset{+}{U}$

im Mittel = 0,0878 Proc. $\overset{+}{U}$

Da die gewöhnliche Bestimmungsmethode einen Gehalt von 0,0961 Proc. $\overset{+}{U}$ ergeben hatte, so ist durch das Erhitzen ein Verlust von 0,0961 — 0,0878 Proc. — 0,0083 Proc. verursacht worden. Auf die vorhandene Harnstoffmenge berechnet, ergibt dies einen Fehler von 8,26 Proc.

Es hatte demnach das Blut enthalten

bei Beginn der Durchblutung — **0,0512** Proc. $\overset{+}{U}$
am Schluss des Versuches = **0,0961** Proc. $\overset{+}{U}$

Der Harnstoffgehalt hat um **87,69** Proc. des ursprünglich vorhandenen zugenommen. — Die absolute im Versuch entstandene Harnstoffmenge beträgt — **0,584** g.

Digitized by Google

Von den Resultaten, zu denen Salomon in seiner Arbeit gelangt ist, sind es zwei, welche hier unser Interesse in Anspruch nehmen müssen. Erstlich die Beobachtung, dass selbst 7 Stunden nach dem Tode des Thieres in dessen Leber beim Durchblutungsversuch Bildung von Harnstoff aus kohlensaurem Ammon stattfand, wie dies an einer Hammelleber festgestellt wurde. Bunge und Schmiedeberg[1]) haben in ihrer bekannten Arbeit über die Bildung der Hippursäure gezeigt, dass in einer Hundeniere, die zweimal 24 Stunden auf Eis gelegen hatte, beim Durchleitungsversuch noch Hippursäure aus Benzoesäure und Glykokoll entstand. In meinen Leberdurchströmungsversuchen wurde immer möglichst rasch nach dem Tode des Thieres die Durchleitung begonnen. Es zeigte sich in der That, dass die Bildung der bei Weitem grössten Menge von Harnstoff in den zwei ersten Stunden erfolgte, während die nächsten nur eine relativ geringe Vermehrung lieferten. Da in diesen Fällen das Organ in stetem Contact mit Blut war und dennoch seine Fähigkeit der Harnstoffbildung so stark sank, stand ein völliges Schwinden derselben zu vermuthen, falls die Blutzufuhr erst mehrere Stunden nach dem Tode des Thieres begonnen wurde. In dieser Beziehung ist nun der erwähnte Versuch Salomon's interessant, denn er zeigt, dass eine Leber, die 7 Stunden ohne Blutzufuhr gewesen, dennoch ihre harnstoffbildende Function noch besass. Ferner hat Salomon den Satz von der harnstoffbildenden Function der Leber, den ich nur für den Hund bewiesen hatte, erweitert und den Nachweis geliefert, dass die Leber des Pflanzenfressers — er benutzte die vom Hammel — die gleiche Fähigkeit der Umwandlung des kohlensauren Ammons in Harnstoff besitzt.

So leicht die Ausschaltung der Niere beim Hunde ist, so ausserordentliche Schwierigkeiten stellen sich der Absicht, bei der Leber das Gleiche zu erreichen, entgegen. Zum Zweck der Entscheidung der Frage, ob kohlensaures Ammon auch nach Ausschluss der Leber aus dem Kreislauf in Harnstoff übergeht, konnte an folgende zwei Arten der Versuchsanordnung gedacht werden. Entweder man schaltete die Leber aus und beobachtete, ob jetzt nach Einführung von kohlensaurem Ammon dasselbe unverändert in den Harn überging, oder man schaltete die Leber und die Niere aus der Circulation aus, bestimmte den Harnstoffgehalt des Blutes und stellte fest, ob eine

1) Dieses Archiv. VI. Bd. S. 233.

Digitized by Google

subcutane oder intravenöse Einführung von Ammoniaksalzen Steigerung der Harnstoffmenge des Blutes bewirkte. Es war leicht vorauszusehen, dass das erste Verfahren weniger Aussicht auf Erfolg geben konnte. Die Ausschaltung der Leber ist beim Hund ein so gewaltiger Eingriff, dass auf eine hinreichende Lebensdauer und genügende Harnabsonderung kaum zu rechnen war. Ich wählte daher die zweite Art der Versuchsanstellung. Letztere hat wieder das Missliche, dass nach Beendigung der eingreifenden Operation eine Blutentnahme zum Zweck der Bestimmung des Harnstoffgehaltes des Blutes gemacht werden musste. Dieser Umstand, sowie der toxische Einfluss des Ammoniaks, welcher, ein Nichtstattfinden des Uebergangs in Harnstoff vorausgesetzt, bei den Thieren, die das Gift weder auszuscheiden, noch umzuwandeln vermochten, sich doppelt geltend machte, mussten deren Ende erheblich beschleunigen.

Die weiter unten mitgetheilten Experimente, in denen nach Leber- und Nierenausschaltung eine Injection von Ammoniaksalzen stattfand, weisen denn demgemäss auch nur eine Versuchsdauer von 55 Minuten bis 1 Stunde 30 Minuten auf. Die Beweiskraft derselben wird wesentlich davon abhängen, ob diese Zeit als ausreichend erachtet werden muss, um innerhalb derselben eine Zunahme des Harnstoffgehaltes des Blutes hervortreten zu lassen, falls nach Ausschluss der Leber noch Umwandlung von kohlensaurem Ammon in Harnstoff stattfindet. Da die vorliegenden Stoffwechselversuche mit Fütterung von Ammoniaksalzen, aus denen nur die Umwandlungsgrösse für 24 Stunden zu ersehen ist, über die Schnelligkeit des Eintritts der Harnstoffsynthese kein Urtheil gestattete, habe ich ein solches zu gewinnen gesucht, indem ich die Grösse der innerhalb ca. 60 Minuten erfolgenden Steigerung der Harnstoffmenge des Blutes bei Thieren, an denen nur die Nephrotomie ausgeführt und Ammoniak injicirt war, bestimmte. Nach Ausführung der Operation wurde aus der Carotis Blut entnommen, um dessen Harnstoffgehalt zu ermitteln. Dann wurde in eine Metatarsalvene sehr langsam Ammoniaksalzlösung injicirt. Nach ca. 60 Minuten wurde wieder eine Blutentziehung gemacht und die Aenderung im Harnstoffgehalt festgestellt. Das Ergebniss zeigen die folgenden zwei Versuche.

Versuch 2.

Nierenexstirpation.

Es wurde an einem männlichen Hunde von 19 kg Körpergewicht, welcher einen Tag gehungert hatte, in der Chloroformnarkose die Nephrotomie ausgeführt. Nach beendeter Operation wird aus der Carotis Blut entzogen und mit der Injection des Ammoniaksalzes in die bereits

Digitized by Google

vorher freigelegte Metatarsalvene begonnen. Es wurden 20 ccm einer Lösung von carbaminsaurem Ammon = 0,7 g NH_3 eingeführt. Es trat lebhafte psychische Erregung und leichtes Zittern des Thieres ein, auch 2 maliges Erbrechen. Schwerere Vergiftungssymptome zeigten sich nicht. 68 Minuten nach Beginn der Ammoniakzufuhr wird das Thier durch Verbluten getödtet. Es war etwa 15 Minuten vor Schluss des Versuches völlig normal und wanderte umher.

I. Zusammensetzung des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 10,5737 g Blut gaben 2,1881 g Trockensubstanz = 20,70 Proc.
b) 8,2708 g = = 1,7202 g = = 20,80 =
Mittel = 20,75 Proc.

Harnstoffbestimmung.

59,41 g Blut = 25 ccm wässriger $\overset{+}{U}$-Lösung
a) 11,9 = derselben gaben 1,83 ccm CO_2
25 = entsprechen 3,84 ccm CO_2
b) 11,5 = gaben 1,93 ccm CO_2
25 = entsprechen 4,18 ccm CO_2

100 g Blut gaben nach a) = 6,49 ccm CO_2 = 0,0228 $\overset{+}{U}$
b) = 7,03 = CO_2 = 0,0246 $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 11,0920 g Blut gaben 2,3502 g Trockensubstanz = 21,19 Proc.
b) 9,8128 g = = 2,0803 g = = 21,20 =

Harnstoffbestimmung.

125,32 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
11,0 = derselben gaben 6,64 ccm CO_2
25 = entsprechen 15,09 ccm CO_2

100 g Blut = 12,04 ccm CO_2 = 0,0424 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten:

bei Beginn des Versuches nach a) = 0,0228 Proc. $\overset{+}{U}$
b) = 0,0246 = $\overset{+}{U}$
im Mittel = **0,0237** Proc. $\overset{+}{U}$

am Schluss des Versuches (68 Min. später) = **0,0424** = $\overset{+}{U}$

Es hatte mithin eine Zunahme des Harnstoffgehaltes stattgefunden, die 78,31 Proc. des beim Beginn des Versuches vorhandenen betrug.

Versuch 8.

Nierenexstirpation.

Es wird ein männlicher Hund von 7 kg Körpergewicht in der Chloroformnarkose nephrotomirt. Nach beendeter Operation wird ihm aus der Carotis Blut entnommen und in eine Metatarsalvene eine Lösung von ameisensaurem Ammon = 0,3 g NH_3 sehr langsam injicirt. Es zeigen

Digitized by Google

sich bald Symptome der Ammoniakvergiftung, Zittern und bedeutende Zunahme der Reflexerregbarkeit, die sich schliesslich bis zu einigen leichten Tetanusanfällen steigerte. 50 Minuten nach Beginn der Ammoniakzufuhr wird das Thier durch Verbluten getödtet.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 2,9731 g Blut gaben 0,5688 g Trockensubstanz = 19,13 Proc.
b) 4,2622 g = = 0,8178 g = = 18,95 =

Mittel = 19,04 Proc.

Harnstoffbestimmung.

92,66 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
11,8 = derselben gaben 6,16 ccm CO_2
25,0 = entsprechen 13,05 ccm CO_2

100 g Blut = 14,84 ccm CO_2 = 0,0534 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 5,9170 g Blut gaben 1,0651 g Trockensubstanz = 18,00 Proc.
b) 3,6547 g = = 0,6662 g = = 18,23 =

Harnstoffbestimmung.

158,0 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
11,7 = derselben gaben 22,54 ccm CO_2
25,0 = entsprechen 48,17 ccm CO_2

100 g Blut = 30,48 ccm CO_2 = 0,1076 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — **0,0534** Proc. $\overset{+}{U}$

am Schluss des Versuches (50 Min. später) — **0,1076** = $\overset{+}{U}$

Es hatte also eine Zunahme des Harnstoffgehaltes stattgefunden, die **101,49** Proc. des beim Beginn des Versuches vorhandenen betrug.

Aus den letzten beiden Versuchen geht hervor, dass die Umwandlung von kohlensaurem Ammon in Harnstoff ein relativ rasch vor sich gehender Process ist, denn innerhalb von ca. 60 Minuten hat eine Steigerung des Harnstoffgehaltes des Blutes um 78—101 Proc. stattgefunden. Nephrotomie allein ohne Zufuhr von Ammoniaksalzen bedingt im Vergleich hierzu nur eine langsame Anhäufung von Harnstoff im Blute. So fand ich [1]) bei einem nephrotomirten Hunde, welcher 0,045 Proc. Harnstoff zur Zeit der Operation im Blut besass, nach 27 Stunden 0,208 Proc., also etwa die 4½ fache Menge. In Versuch 3 ist durch Ammoniakzufuhr innerhalb 50 Minuten der Harnstoffgehalt des Blutes bereits auf das Doppelte gestiegen, was einer etwa 10 mal so grossen Schnelligkeit der Harnstoffbildung entspricht.

1) Dieses Archiv. XV. Bd. S. 364.

Digitized by Google

Ich wende mich jetzt zur Mittheilung der Leberausschaltungsversuche, bei deren Ausführung ich von meinem Freunde Dr. Genzmer in dankenswerthester Weise unterstützt worden bin.

Versuch 4.

Ausschaltung der Leber und Niere.

Einem Hunde von 10 kg Körpergewicht, welcher 3 Tage gehungert hatte, um den Harnstoffgehalt des Blutes zu verringern und dadurch eine eventuelle Zunahme möglichst scharf hervortreten zu lassen, werden in tiefer Chloroformnarkose die Arteria coeliaca, mesenterica superior und inferior unterbunden. Dann werden beide Nieren exstirpirt und die Gefässe des Leberhilus unterbunden. Es werden die Bänder der Leber getrennt, und da in diesem Fall die Lage der Leber zur Cava es gestattet, eine weiche Ligatur um die Lebervenen gelegt. Darauf wird die Leber vollständig entfernt. Es wird aus der Carotis Blut zur Analyse I entzogen und dem Thier an den verschiedensten Körperstellen eine Lösung von ameisensaurem Ammon zu je 2 ccm subcutan injicirt, in Summa 50 ccm = 1,0 g NH_3. Nach ca. $^1/_2$ Stunde traten die Symptome der Ammoniakvergiftung, stark erhöhte Reflexerregbarkeit, die bis zu leichten tetanischen Anfällen sich steigerte, auf. Nach 1 Stunde musste der Versuch geschlossen und die Blutentziehung aus der Carotis gemacht werden. Die Section zeigte im Darm etwas venöse Stauung, die Milz angeschwollen. Die Ligatur um die Lebervenen schien die Circulation in der Cava beeinträchtigt zu haben.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,6077 g Blut gaben 0,7709 g Trockenrückstand = 21,37 Proc.
b) 4,5125 g = = 0,9655 g = = 21,39 =

Harnstoffbestimmung.

50 ccm Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
12,6 = derselben gaben 0,6 ccm CO_2
25 = entsprechen 1,18 ccm CO_2

100 ccm Blut entsprechen 2,39 ccm CO_2 = 0,0084 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

5,1132 g Blut gaben 1,0524 g Trockensubstanz = 20,19 Proc.

Harnstoffbestimmung.

50 ccm Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
14,25 = derselben gaben 0,22 ccm CO_2
25 = entsprechen 0,39 ccm CO_2

100 ccm Blut entsprechen 0,79 ccm CO_2 = 0,0028 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — **0,0084** Proc. $\overset{+}{U}$
am Schluss des Versuches — **0,0028**. = $\overset{+}{U}$

Digitized by Google

Da in diesem Versuch der Darm mit ausgeschaltet war, so erschien eine Methode günstiger, welche der nach Portaverschluss eintretenden Blutstauung im Darm nicht durch Behinderung des Zuflusses, sondern durch die Möglichkeit des Abflusses entgegenwirkte. Es wurde daher die Elimination der Leber aus dem Kreislauf nach dem Verfahren ausgeführt, welches nach der Mittheilung von Stern[1]) zuerst in dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg, später von Stolnikoff benutzt worden ist, und das in der Verbindung der Porta mit der Vena renalis sinistra besteht. Es fliesst hierbei das Blut der Darmgefässe durch die Porta in die Vena renalis sinistra und so in die Cava zurück. — Bei ihren Diabetesstudien haben Bock und Hoffmann[2]) eine Ausschaltung der Leber bei dem Hunde in der Weise ausgeführt, dass sie den Hilus hepatis abbanden und in die Cava ascendens einen Obturator, welcher aus einer silbernen Röhre, über deren offenes Ende eine thierische Membran aufgebunden war, einführten. Das Instrument wurde oberhalb der Nierenveneneinmündung in die Cava gebracht und bis zum Foramen quadrilaterum vorgeschoben. Durch Aufblähung der Membran wurde so ein Verschluss der Cava erzielt. Da Bock und Hoffmann bei den Sectionen stets beträchtliche Hyperämie der Leber sahen, so folgt daraus, dass dem Organ noch von den Zwerchfellsgefässen Blut zugeführt worden ist. Trotzdem es also auch durch Verbindung der Porta mit der Vena renalis sinistra und Abbindung des Leberhilus nicht gelingt, den Kreislauf der Leber auf Null herabzusetzen, so war ich doch der Ansicht, dass die noch restirende minimale, durch die Zwerchfellsgefässe vermittelte Speisung der Leber mit Blut bei der Kürze der Versuchsdauer keinen Fehler involviren würde, was durchs Experiment auch bestätigt worden ist.

Versuch 5.

Ausschaltung der Leber und Niere.

Einem Hunde von 9½ kg Körpergewicht, welcher vor 24 Stunden seine letzte Mahlzeit erhalten hatte, wurde in der Chloroformnarkose die rechte Niere exstirpirt. Um die Arteria hepatica wird eine Ligatur gelegt und die Porta freipräparirt. Um eine hinreichende Beweglichkeit der letzteren zu erzielen, wie dieselbe zur Verbindung mit der Vena renalis sinistra nothwendig ist, musste die Milzvene doppelt unterbunden und von der Porta getrennt werden. Dann werden die Gefässe der

1) Dieses Archiv. XIX. Bd. S. 39.

2) Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.

Digitized by Google

linken Niere durch Ligatur verschlossen und die Vena renalis sinistra möglichst nah an der Cava mit temporärer Ligatur versehen, nachdem vorher die in die Vena renalis sinistra mündende Vena spermatica sinistra abgebunden worden. Ueber die Nierenvene wird ein circa 1 cm langes Glasröhrchen gestülpt und die Venenwand über dasselbe manschettenartig umgeschlagen. Jetzt wird die Porta über den umgestülpten Theil der Nierenvene gezogen und draufgebunden, so dass Gefässwand auf Gefässwand zu liegen kommt. Als jetzt der Verschluss der Nierenvene geöffnet wurde, sah man die während der Operation eingetretene Hyperämie der Darmgefässe rasch schwinden, indem das Blut durch die Nierenvene abfloss. Die grösste Sorgfalt muss auf richtige Lage der Porta bei dem Aufbinden auf die Nierenvene verwandt werden, weil sonst durch spätere Torsion des Gefässes der Blutabfluss vermindert, ja ganz aufgehoben werden kann. Die Operation hatte 5/4 Stunden gedauert. Unmittelbar nach Schluss derselben wird aus der Carotis Blut entnommen und mit der Injection des Ammoniaksalzes begonnen. Innerhalb der ersten halben Stunde befand sich das Thier sehr gut und wanderte umher. Nach ca. 1/2 Stunde nach Beginn der Ammoniakzufuhr traten stärkere Symptome der Ammoniakvergiftung, gesteigerte Reflexerregbarkeit etc. auf. Nach 1 Stunde 30 Min. trat Respirationsstillstand ein, so dass unter künstlicher Respiration die Schlussblutentziehung gemacht wurde. Die Section zeigte völliges Gelungensein der Operation. Der Darm zeigte normales Aussehen, die Communication zwischen Porta und Nierenvene ist gut durchgängig; nur die Milz war beträchtlich hyperämisch. Die Leber zeigte auf der Schnittfläche nur wenig Blutgehalt.

Die Summe des als ameisensaures Salz injicirten Ammoniakes betrug 0,3 g NH_3.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 3,5652 g Blut gaben 0,8618 g Trockensubstanz = 24,17 Proc.
b) 5,2540 g = = 1,2671 g = = 24,12 =

Harnstoffbestimmung.

53,51 g Blut = 50 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
22,35 = derselben gaben 2,89 ccm CO_2
50 = entsprechen 6,46 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 12,07 ccm CO_2 = 0,0426 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 4,3743 g Blut gaben 0,9826 g Trockensubstanz = 22,46 Proc.
b) 2,5781 g = = 0,5764 g = = 22,36 =

Harnstoffbestimmung.

93,16 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung
22,4 = derselben gaben 10,0 ccm CO_2
25,0 = entsprechen 11,16 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 11,98 ccm CO_2 = 0,0423 Proc. $\overset{+}{U}$

Digitized by Google

Es hatte das Blut enthalten

bei Beginn des Versuches — **0,0426** Proc. $\overset{+}{U}$

am Schluss des Versuches — **0,0423** = $\overset{+}{U}$

Versuch 6.

Ausschaltung der Leber und Niere.

An einem Hunde von 17 kg Körpergewicht wurde wie im vorigen Versuche die Leber- und Nierenausschaltung ausgeführt. Die Operation dauerte einiger Blutungen wegen 2 Stunden. Nach Schluss derselben wird die Blutentziehung aus der Carotis gemacht und mit der Ammoniakzufuhr begonnen. Offenbar infolge der langen Operationsdauer erholte sich das Thier nur mässig. Circa 20 Minuten nach Beginn der Ammoniakinjection traten Erscheinungen der Vergiftung auf. Nach einer Dauer von 55 Minuten, vom Beginn der Ammoniakzufuhr gerechnet, musste der Versuch geschlossen werden, da die Athmung insufficient wurde. Die Section zeigte die richtige Ausführung der Operation. Der Darm zeigte keine Stauung, die Communication durch die Nierenvene war nicht thrombosirt. Nur die Milz war stark hyperämisch. Die Leber zeigte auf der Schnittfläche nur sehr wenig Blutgehalt. Summe des als ameisensaures Salz injicirten Ammoniaks = 0,5 g NH_3.

I. Analyse des Blutes bei Beginn des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

a) 5,4462 g Blut gaben 1,2852 g Trockensubstanz — 23,59 Proc.

b) 6,7135 g = = 1,5850 g = = 23,60 =

Harnstoffbestimmung.

85,16 g Blut — 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung

12,6 = derselben gaben 7,61 ccm CO_2

25 = entsprechen 15,10 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 17,7 ccm CO_2 — 0,0624 Proc. $\overset{+}{U}$

II. Analyse des Blutes am Schluss des Versuches.

Trockensubstanzbestimmung.

10,5602 g Blut gaben 2,4305 g Trockensubstanz = 23,01 Proc.

Harnstoffbestimmung.

58,98 g Blut = 25 ccm $\overset{+}{U}$-Lösung

13,2 = derselben gaben 4,56 ccm CO_2

25 = entsprechen 8,63 ccm CO_2

100 g Blut entsprechen 14,63 ccm CO_2 = 0,0516 Proc. $\overset{+}{U}$

Es hatte das Blut enthalten:

bei Beginn des Versuches — **0,0624** Proc. $\overset{+}{U}$

am Schluss desselben — **0,0516** = $\overset{+}{U}$

Die gewonnenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt (s. S. 384).

Digitized by Google

Nr. des Versuches	Art der Operation	Dauer des Versuches	Körpergewicht d. Hundes	$\frac{+}{U}$-Gehalt d. Blutes in Proc. b. Beginn des Versuches	$\frac{+}{U}$-Gehalt d. Blutes in Proc. b. Schluss des Versuches
2	Nephrotomie	68 Min.	19 kg	0,0237	0,0424
3	Nephrotomie	50 Min.	7 kg	0,0534	0,1076
4	Leber- und Nierenausschaltung	60 Min.	10 kg	0,0084	0,0028
5	Leber- und Nierenausschaltung	1St.30Min.	9½ kg	0,0426	0,0423
6	Leber- und Nierenausschaltung	55 Min.	17 kg	0,0624	0,0516

Es wäre gewiss sehr wünschenswerth gewesen, die Dauer der Versuche zu verlängern, aber auch so werden dieselben und besonders der Versuch 5, in welchem die Operation am besten gelungen war und der Hund 1½ Stunden lebte, zu dem Schluss führen, dass nach Ausschluss der Leber dem Organismus die Bedingungen fehlen, kohlensaures Ammon in Harnstoff überzuführen, oder, falls dieselben vorhanden, sie im Vergleich zur ammoniakumwandelnden Function der Leber nur von gänzlich untergeordneter Bedeutung sein können. Wie rasch steigt der Harnstoffgehalt des Blutes bei den nephrotomirten Thieren an, während nach Leberausschaltung die Organe zwar von ammoniakreichem Blute durchströmt werden, wie die Vergiftungssymptome beweisen, aber ohne dass eine Zunahme von Harnstoff im Blut sich wahrnehmen lässt. Wir werden also sagen dürfen, dass die Leber das Organ ist, in welchem beim Säugethier der Uebergang von Ammoniak in Harnstoff stattfindet.

Eine weitere Frage ist, ob die Leber als das einzige harnstoffbildende Organ zu betrachten ist. Aller Harnstoff, welcher die Vorstufe des kohlensauren Ammons durchläuft, wird von der Leber gebildet und das ist vermuthlich die Hauptmasse desselben. Von den Amidosäuren, dem Glykokoll, Leucin, Asparagin etc. ist es wahrscheinlich, dass sie, wie Schmiedeberg[1]) meint, in dem Kreislauf in eine sauerstoffreichere Säure und Ammoniak zerfallen, welches dann in der Leber in Harnstoff übergehen wird. — Ein Theil des Harnstoffs wird aber wohl aus anderen Verbindungen hervorgehen. Hoppe-Seyler[2]) sieht das Kreatin als Vorstufe des Harnstoffs an und macht darauf aufmerksam, wie wenig wahrscheinlich es ist, dass das im Harn ausgeschiedene Kreatin die ganze Umsatzgrösse des Stickstoffs im Muskel repräsentirt. Ein Mensch von 30 Kilo Muskel-

1) Dieses Archiv. XIV. Bd. S. 288.
2) Physiologische Chemie. S. 643.

Digitized by Google

masse, der also ca. 60 g Kreatin in seiner Musculatur enthält, scheidet ja täglich nur ca. 0,8 g Kreatin aus, was als Ausdruck des gesammten Stickstoffumsatzes im Muskelsystem wohl kaum betrachtet werden kann. Kossel[1]) sieht das Guanin, das wie das Kreatin als substituirtes Guanidin aufgefasst werden muss, dessen Vorkommen als Spaltungsproduct des Nucleïns er in den verschiedenen Organen nachgewiesen hat, als Vorstufe des Harnstoffs an. — Ein wie grosser Theil des Harnstoffs direct aus Kreatin, Guanin und anderen Verbindungen entsteht, lässt sich augenblicklich nicht beurtheilen.

Zwischen der Harnstoffbildung des Säugethieres und der Harnsäurebildung des Vogels besteht eine unzweifelhafte Analogie. Es gehen beim Vogel alle diejenigen Verbindungen, welche als Vorstufen des Harnstoffs bei dem Säuger erkannt sind, in Harnsäure über. v. Knieriem[2]) hat dies für das Glykokoll, Leucin und Asparagin gezeigt, Jaffe und Meyer[3]) fanden die Umwandlung des Harnstoffs in Harnsäure und habe ich[4]) schliesslich festgestellt, dass Ammoniak, wenn es an Säuren gebunden ist, welche im Kreislauf zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden, fast vollständig als Harnsäure vom Huhn wieder ausgeschieden wird. Später habe ich den Nachweis geliefert[5]), dass entgegen früheren Anschauungen die Niere des Vogels und der Schlange jedenfalls nicht als Bildungsstätte der Harnsäure zu betrachten ist, denn nach Exstirpation oder Ausschaltung derselben trat reichliche Harnsäureansammlung in den Organen dieser Thiere auf. Durchleitungsversuche, welche ich noch vor meinen Harnstoffuntersuchungen an Gänsen anstellte und in denen während 3—4 Stunden ein Blutstrom unter Ammoniakzusatz durch die hinteren Extremitäten der Thiere, von den Cruralarterien aus, geleitet wurde, ergaben ein negatives Resultat — Harnsäurebildung fand nicht statt. Es stand also fest, dass beim Vogel Niere und Muskel an der Umwandlung des Ammoniaks nicht betheiligt waren. Da die Beschaffung hinreichender Mengen Gänseblutes Schwierigkeiten machte, wandte ich mich dem Studium des Umwandlungsortes des kohlensauren Ammons beim Hunde zu und gelangte zu dem Resultat, dass die Leber das Organ ist, in welchem der betreffende Process sich abspielt.

Wenn es also einerseits sicher ist, dass kohlensaures Ammon

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VIII. Bd. S. 404.
2) Zeitschr. f. Biologie. XIII. Bd. S. 36.
3) Chem. Berichte. X. Bd. S. 1930.
4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 228.
5) Arch. f. Physiolog. 1880. Supplementband. S. 113.

Digitized by Google

beim Vogel in Harnsäure übergeht und Niere und Muskel an dieser Transformation nicht betheiligt sind, andererseits bewiesen ist, dass bei dem Säugethier die Leber das Organ ist, welches die Umwandlung des Ammoniaks bewirkt, so darf wohl nach Analogie geschlossen werden, dass auch die Leber des Vogels der Ort ist, an welchem das Ammoniak verwandelt wird, und mithin dieses Organ bei dem Vogel ebenso als harnsäurebildendes, wie bei dem Säuger als harnstoffbildendes functionirt. Für die Richtigkeit dieser Vermuthung ist neuerdings der Beweis von Minkowski[1]) geliefert worden. Es ist in dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Königsberg der schöne Fund in Bezug auf die Leichtigkeit, mit welcher sich die Vogelleber aus dem Kreislauf ausschalten lässt, gemacht worden, ein Verfahren, welches Stern (l. c.) zur Feststellung der normalen Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs benutzt hat, während Minkowski die Wirkung der Leberausschaltung auf den übrigen Stoffwechsel studirt. Wir dürfen also von dieser Seite interessante Aufschlüsse über eine ganze Reihe von Stoffwechselvorgängen in nächster Zukunft erwarten. Hier sei aus der vorläufigen Mittheilung von Minkowski nur angeführt, dass derselbe in der That, wie es erwartet werden musste, nach Leberausschaltung ein rapides Herabgehen der Harnsäureausscheidung beobachtete, während im Harn Ammoniaksalze in reichlicher Menge auftraten.

1) Centralblatt f. med. Wissensch. 1885. Nr. 2.

Digitized by Google

XX.

Zu den Aufsätzen: „Ueber die Lehre vom Fieber“ von B. Naunyn und „Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber“ von O. Minkowski.

Von

C. A. Ewald.

Auf Seite 55 der vorgenannten, mir erst jetzt bekannt gewordenen Arbeit von Naunyn (dieses Archiv Bd. XVIII) heisst es:

„Es ist seit Poiseuille anerkannt, dass für die Circulation die Adhäsion zwischen Blut und Gefässwand von grosser Wichtigkeit ist. Es scheint mir demnach der Gedanke nahe zu liegen, dass durch die Veränderungen, welche das Blut im Fieber erleidet, z. B. durch den vermehrten Wassergehalt, diese Adhäsionsverhältnisse geändert und die Circulation dadurch beeinflusst werde. Leider fehlen fast alle Untersuchungen über diesen Gegenstand. Einzig Hueter beschäftigte sich mit diesen Verhältnissen.“

Da meine ausführlichen und sehr mühseligen Versuche über diese Frage Naunyn entgangen zu sein scheinen, so erlaube ich mir, auf dieselben, welche unter dem Titel: „Ueber die Transpiration des Blutes“ in du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie, 1877 S. 208 u. ff. veröffentlicht sind, hinzuweisen. Es handelt sich daselbst um Versuche über die Strömungsgeschwindigkeit (Transpiration) des Blutes als Function seiner Zusammensetzung, des Drucks, der Zeit, der Temperatur etc., welche mit Hülfe eines eigens zu diesem Zweck construirten Apparates, in dem das Blut durch eine gläserne Capillare verschiedenen, aber genau bekannten Durchmessers fliessen musste, angestellt wurden. Hier findet sich eine genaue Erörterung der physikalischen und, soweit möglich, pathologischen Verhältnisse, auf deren Details ich die Leser verweisen muss. Nur sei bemerkt, dass auf S. 220 die aus der Arbeit von Naunyn oben citirte Frage erörtert und in dem Satz zusammengefasst ist: „Die Transpirationszeit wächst im Allgemeinen mit steigendem specifischen Gewicht und sinkt mit steigendem Wassergehalt des Blutes“, und ferner in Bezug auf die praktischen Ergebnisse der Untersuchung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes verschiedener Individuen S. 233 gesagt ist: „Es lässt sich also wohl eine Verschiedenheit der Transpiration des Blutes kranker Menschen, aber keine Beziehung derselben zu bestimmten

Digitized by Google

pathologischen Processen erkennen." Dabei sei ausdrücklich erwähnt, dass diese Versuche auch mit Rücksicht auf die fieberfreien und fieberhaften Zeiten angestellt worden sind.

Hieraus ergibt sich also unzweideutig, dass die von Naunyn (l. c.) gewünschten Versuche bereits vor 8 Jahren von mir angestellt sind.

Zu der Arbeit des Herrn Dr. Minkowski gestatte ich mir den Hinweis auf meine Analysen des Kohlensäuregehaltes des Harns im Fieber, Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv. 1873, wo bereits trotz der factischen Vermehrung des Kohlensäuregehaltes des Harns im Fieber aus der Analyse aller in Betracht kommenden Verhältnisse auf S. 15 der Schluss gezogen ist, „dass die Quelle der im Fieber vermehrten CO_2 (scilic. des Harns) in den Geweben und nicht im Blute sich befindet."

Dieser Befund steht freilich nur in indirectem Zusammenhang mit der jetzt auch wieder von Minkowski eruirten Thatsache des verminderten CO_2-Gehaltes des arteriellen Blutes im Fieber und ich verwahre mich ausdrücklich dagegen, auch diesem Autor gegenüber den Anspruch eines Citates zu erheben, aber es scheint mir doch von Interesse zu sein, daran zu erinnern, dass die mit grosser Genauigkeit anzustellenden Gasanalysen des Harns bereits das eine wesentliche Moment ergeben haben, dass die Kohlensäure im Blute fiebernder Menschen jedenfalls nicht vermehrt ist. Gerade auf den Umstand, dass diese Versuchsergebnisse direct beim Menschen gewonnen sind, habe ich schon damals ein besonderes Gewicht gelegt.

Berlin, 24. April 1885.

Notiz hierzu von B. Naunyn.

Ich verfehle nicht, mein Bedauern darüber auszusprechen, dass mir die Ewald'sche Arbeit bei Abfassung meines Aufsatzes über die Lehre vom Fieber entgangen ist; ich bedauere dieses um so mehr, als jene Arbeit sowohl nach ihrem Inhalte, als auch nach dem Orte der Publication Beachtung verlangen darf.

Ewald's Resultate sind meines Erachtens für die von mir ventilirte Frage in erster Linie dadurch von Interesse, dass sie zeigen, wie die Transpirationsgrösse des Blutes besonders durch solche Einflüsse geändert wird, welche auf die rothen Blutkörperchen wirken.

Die Untersuchungen Ewald's an fieberhaft Kranken haben leider keine directen Aufklärungen über die hier in Rede stehenden Vorgänge im Fieber gegeben. Ewald sagt selbst: „Es lässt sich also wohl eine Verschiedenheit der Transpiration des Blutes kranker Menschen, aber keine Beziehung derselben zu bekannten pathologischen Processen erkennen."

Digitized by Google

XXI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

57. Ueber die wirksamen Bestandtheile von Asclepias curassavica, Asclepias incarnata und Vincetoxicum officinale.

Von

Dr. Christian Gram

aus Kopenhagen.

Die Familie Asclepiadeae, die speciell in Nordamerika und den Subtropen stark vertreten ist, zählt sehr viele Arten, die als Giftpflanzen angesehen werden und viele finden auch Anwendung in der Volksmedicin. Der pharmakologische Charakter dieser Pflanzen wird durch die emetisch-purgirende Wirkungen gekennzeichnet. Diese Eigenschaften besitzt auch das in allen Ländern Europas früher officinelle Vincetoxicum officinale Mönch., das als Rad. hirudinariae gegen pestartige Fieber, gegen Hydrops und als Brechmittel eine grosse Rolle spielte. Heutzutage ist die Wurzel nur noch in Frankreich [1]) als Rad. asclepiadis officinell und findet sich als Bestandtheil des Vin de scille composé, der als Diureticum verwendet wird. — Von der Familie findet man nicht weniger als über 50 Arten, die in der Volksmedicin Anwendung finden, darunter ca. 40 als Brech- und Purgirmittel [2]). In Nordamerika sind noch drei Asclepiadeen officinell: Asclepias tuberosa, syriaca und incarnata, und diese finden gegen Pleurodyne und als schweisstreibende Mittel häufig Verwendung [3]). Auch in toxikologischer Hinsicht sind die Wirkungen verschiedener Asclepiadeen zu beachten, und v. Hasselt [4]) erwähnt, dass Vergiftungsfälle (selbst tödtliche) durch A. gigantea, currassavica und Vincetoxicum officinale bekannt sind.

Ihre grösste Bedeutung haben jedoch die Asclepiadeen dadurch

1) Codex medicamentarius. 1884.

2) Siehe Rosenthal, Synopsis plantarum diaphoricarum. Erlangen 1862.

3) Siehe Boehm, Lehrbuch der speciellen und allgemeinen Arzneimittellehre. S. 550. 1884.

4) Allg. Giftlehre. (Deutsch v. Henkel.) S. 463.

Digitized by Google

erhalten, dass sie ihrer brechenerregenden Wirkungen wegen für emetinhaltig angesehen wurden und daher früher vielfach als Surrogat von Ipecacuanha dienten. Viele Arten werden noch vom Volke „Ipecacuanha" genannt. Die bekannteste darunter ist wohl die A. curassavica — Bastard-ipecacuanha in Westindien genannt, wo sie sehr häufig als Unkrautpflanze vorkommt, während sie hier in Europa eine geschätzte Zierpflanze ist. Sehr bekannt ist auch Solenostemma oder Cynanchum Arghel aus Aegypten, deren Blätter fast constant unter den alexandrinischen Sennesblättern vorkommen, so dass die Beimischung in mehreren Pharmakopöen als eine erlaubte angesehen wird.

In der europäischen Literatur findet man nach dem Anfang dieses Jahrhunderts nur wenige Angaben über die Wirkung und Verwendung der Asclepias (Vincetoxicum). Dagegen findet man bei Lewis[1]) die Angabe, dass nur die frische Pflanze Erbrechen hervorruft, und bei Linné[2]) findet man folgende bündige Beschreibung der Wirkung von Rad. hirudinariae: „Pellens, diuretica, sudorifera, emmenagoga, expellens".

Schon Voigtel[3]) sagt, dass A. vincetoxicum jetzt in Vergessenheit gerathen ist wegen der Inconstanz seiner Wirkungen.

In den Toxikologien findet man dagegen noch immer Angaben über die Wirkung der Asclepiadeen: Die Hauptsymptome bei fast allen Arten sind Erbrechen und Diarrhoe. Orfila[4]) berichtet über einige Vergiftungsversuche bei Thieren. Die Hunde starben nach 1—2 Tagen und bei der Section fand man Magen und Darm entzündet.

Die wirksame Substanz in diesen brechenerregenden Pflanzen hatte man früher, wie erwähnt, für identisch mit Emetin gehalten, aber die erste chemische Untersuchung von Feneulle[5]) zeigte, dass es sich in Asclepias vincetoxicum nicht um Emetin handelte. Die von Feneulle dargestellte Substanz kann nur als ein reines Extract bezeichnet werden. Er fand, dass die wirksame Substanz nicht durch neutrales essigsaures Blei gefällt wird, dagegen durch Gerbsäure und Sublimat. Die Substanz war nicht stickstoffhaltig und löst sich leicht in Äether, Alkohol und Wasser. Feneulle hat einige

1) Materia medica. London 1761. p. 570.

2) Materia medica. 1787.

3) Arzneimittellehre. Leipzig 1817.

4) Allg. Toxikologie. (Deutsch v. Hermbstädt.) 1818.

5) Journal de Pharmacie. Juli 1825. (cit. nach Repertitorium f. Pharmacie. XIII. Bd. S. 476. 1826.

Digitized by Google

Versuche angestellt und fand dabei, dass 3 Gran seiner Substanz Uebelkeit, Ekel und Erbrechen hervorrufen, kleinere Dosen nur Schweiss und Stuhlgang. Meines Wissens ist A. vincetoxicum später nur noch von Harnack[1]) untersucht worden. Harnack extrahirte die Wurzel 24 Stunden mit heissem Wasser, das eingeengte, mehrmals filtrirte Decoct wurde dann mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nun successive mit säurehaltigem, alkalischem und reinem Wasser gewaschen, der Rückstand nach dem Verdunsten des Aethers in wenig Alkohol gelöst, mit heissem Wasser extrahirt und die wässrige Lösung sodann wieder mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wird wie oben gewaschen und verdunstet. Es hinterbleibt eine gelbe, amorphe, harzartige Masse. Diese Substanz, von Harnack Asclepiadin genannt, löst sich leicht in Aether und Alkohol, wird dagegen nur schwer von Wasser aufgenommen. Die wässrige Lösung gibt mit Gerbsäure einen weissen Niederschlag, aber keine Fällung mit Bleiessig oder Sublimat. Durch längeres Aufbewahren nimmt die Löslichkeit in Wasser stark ab. Das Asclepiadin ruft bei Fröschen nach zwei Versuchen von Harnack allgemeine Lähmung hervor; das Herz steht in Diastole still und die faradische Erregbarkeit der Muskeln ist erloschen.

Da diese Substanz sehr wenig bekannt ist und da die Präparate (Tincturen und Extracte) verschiedener Asclepiadeen in Nordamerika viel Verwendung finden, so habe ich eine Untersuchung von folgenden Asclepiadeen vorgenommen: Asclepias curassavica, Vincetoxicum officinale und von Präparaten (Extracten) von Asclepias tuberosa.

Ueber die medicinische Verwendung der A. curassavica liegen nur wenige Beobachtungen vor. Sie wird in Westindien von den Negern als Surrogat für Ipecacuanha verwendet und als Adstringens gegen Gonorrhoe und als Vermifugum gebraucht; aber die Wirkungen sind inconstant (Hamilton[2]). Nach Caminhoa[3]) wirkt diese Pflanze stark reizend auf die Bindehaut des Auges und soll selbst Erblindung herbeiführen können. Weitere Angaben über diese Pflanze habe ich nicht gefunden.

Die Angaben über Vincetoxicum officinale sind oben besprochen worden.

Ueber die in Nordamerika officinellen drei Arten von Asclepias

1) Apomorphin. Dieses Archiv. 1874. S. 302.

2) Ueber Ascl. curassavica oder falsche Ipecacuanha. Pharm. Journal and Transactions. T. V. p. 212 (cit. nach Repert. f. Pharmacie. XCV. Bd. S. 109. 1847).

3) Catalogue des plantes toxiques de Brésil (cit. nach Jahresbericht über die Fortschritte d. Pharmacognosie u. s. w. Jahrg. 15. S. 33. 1880).

Digitized by Google

liegen verschiedene Angaben vor. Aus A. tuberosa ist im chemischen Institut zu New-York eine Substanz (Resinoid), Asclepin [1]) genannt, dargestellt, welches diuretische und purgirende Wirkungen haben soll. Nach Hales [2]) wird A. tuberosa gegen katarrhalische Brustaffectionen verwendet und verursacht Herzklopfen. A. incarnata wird gegen Tripper und als Emmenagogum verwendet, ebenso A. syriaca, diese letztere Pflanze soll aber ausserdem eine enorme Steigerung der Urinsecretion hervorrufen, wobei sowohl die organischen als anorganischen Bestandtheile im Harne vermehrt sind. Harman [3]) theilt mit, dass A. incarnata häufig als Diureticum verwendet wird. Fraser [4]) sagt, dass A. incarnata die Herzcontractionen verstärkt, den Blutdruck erhöht und unregelmässige Herzpulse regelmässig macht. Bei Nieren und Herzkrankheiten tritt erhöhte Diurese ein. Das wirksame Princip ist in der Wurzel enthalten und kann in Gestalt eines Infus oder „Fluid extract" angewendet werden. Es macht keine gastrischen oder intestinalen Störungen, ja es ist unter Umständen ein ausgezeichnetes Stomachicum.

Casebier [5]) gibt an, dass Asclepias [6]) ein typisches Diaphoreticum sei, dass es das Nervensystem beruhigt, die Temperatur erniedrigt, starke Perspiration hervorruft und Schmerzen in den serösen Häuten beseitigt.

Wie man sieht, sind die Beobachtungen nicht gerade sehr übereinstimmend. Während die meisten älteren Beobachter von den emetisch-purgirenden Wirkungen der Asclepiadeen sprechen, geschieht dieser Wirkungen bei den Angaben über die amerikanischen officinellen Droguen keine Erwähnung.

Die wirksame Substanz von Vincetoxicum officinale ist von Feneulle (l. c.) Asclepin genannt worden, das chemische Institut zu New-York (l. c.) nennt das Resinoid aus A. tuberosa ebenfalls Asclepin; Harnack (l. c.) nennt seine Substanz Asclepiadin, ein Name,

---

1) Positive medical agent by the authority of the american chemical Institut. New-York 1855 (cit. nach Journal f. Pharmakodynamik, Toxikologie u. s. w. I. S. 271. 1856). Siehe auch Husemann und Hilger, Die Pflanzenstoffe. 1884, wo Asclepin als identisch mit Asclepion angesehen wird.

2) New remedies (deutsch v. Brückner). 1869.

3) Le progrés medical. p. 277. 1884.

4) Asclepias incarnata. Medical Review. April 1884.

5) Bryonia Asclepias and Baptisia (cit. nach The therapeutic Gazette. Mai 1884. p. 237).

6) Die in Nordamerika officinellen 3 Arten von Asclepias werden häufig als gleichwerthige betrachtet.

Digitized by Google

den wir auch bei Dragendorf[1]) finden, aber bei ihm ist Asclepiadin als ein Bitterstoff aufgeführt und als Quelle wird citirt List[2]), der aber seine Substanz Asclepion (aus Asclepias syriaca) nennt. Dieses Asclepion ist eine krystallinische, weisse, harzähnliche, geschmacklose Substanz (siehe später)[3]).

Wie man sieht, ist es ziemlich schwierig, sich unter den Namen zu orientiren.

Die folgenden Untersuchungen der drei oben erwähnten Asclepiadeen führten zu dem Ergebniss, dass in allen ursprünglich die gleiche wirksame, in Wasser leicht lösliche Substanz enthalten ist, die ich Asclepiadin nennen will.

Meine Untersuchungen habe ich mit den oberirdischen Theilen von Asclepias curassavica begonnen. Diese Pflanze habe ich im frischen Zustande aus der Orangerie in Strassburg erhalten, wo sie im Freien als Zierpflanze cultivirt wird. Die Pflanze gedeiht sehr gut, bringt Samen zur Reife. Leider war die mir zur Verfügung stehende Quantität nicht sehr gross.

Die Pflanze wurde fein zerhackt und mit Alkohol von 80 Proc. ausgezogen. Nach dem Abdestilliren des Alkohols wird der Rückstand mit heissem Wasser extrahirt und das Filtrat nach Einengen mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Nach dem Abfiltriren des Bleiniederschlages wird das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit und die wässrige Lösung nach dem Abfiltriren des Schwefelblei concentrirt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wird (wie oben beschrieben) gewaschen und verdunstelt. Der Rückstand ist die von Harnack Asclepiadin benannte Substanz. Die Quantität war nicht bedeutend. Es ist eine schwach gelbliche, amorphe, in Wasser schwer lösliche, glykosidische Substanz. Sie spaltet sich sehr leicht durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren oder mit Essigsäure, ferner auch beim Einengen ihrer neutralen, wässrigen Lösungen auf dem Wasserbad, ja sogar beim Stehen in trockenem Zustande sehr leicht in Zucker und eine in Wasser vollständig unlösliche, harzartige, braungelbe Substanz.

Diese Substanz, die man nach Feneulle Asclepin nennen kann, ist sehr giftig; schon kleine Dosen rufen bei Fröschen nach initialer Unruhe und Erbrechen bald totale Lähmung hervor und nach 50 bis

1) Die qualitative und quantitative Analyse von Pflanzen. 1882. S. 153.

2) Ueber Asclepion. Annalen der Chemie und Pharmacie. LXIX. Band. S. 125. 1849.

3) Husemann und Hilger betrachten Asclepion als identisch mit Asclepin (l. c.).

Digitized by Google

60 Minuten ist das Thier todt. Das Herz steht dann halb systolisch still, während die Muskel noch durch faradische Ströme normal erregbar sind. Im pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg war noch eine kleine Probe von dem Harnack'schen Präparate vorhanden. Es war jetzt eine braune, harzartige Masse, theilweise im kalten Wasser leicht löslich. Dieser Antheil bestand aus Zucker. Der Rest war nur in Alkohol oder Aether löslich, nicht mehr glykosidisch und gab durch Erhitzen mit Wasser einen starken Geruch nach Anisöl. Somit hatte das Glykosid trocken aufbewahrt sich spontan gespalten und war jetzt, wie Versuche zeigten, vollständig unwirksam geworden. Harnack gibt nicht an, dass die Substanz glykosidisch ist, hat aber bemerkt, dass ihre Löslichkeit im Wasser nach und nach stark abnimmt. Nach dem Ausschütteln mit Aether wird die oben erwähnte, aus der A. curassavica erhaltene wässrige Flüssigkeit, die noch sehr starke Giftwirkungen zeigt, mit Gerbsäure und Ammoniak ausgefällt. Es entsteht ein voluminöser, weisser Niederschlag, der sich theilweise durch das Auswaschen mit Wasser wieder löst. Deshalb muss das Auswaschen mit gerbsäurehaltigem Wasser vorgenommen werden. Nach dem Auswaschen und Abpressen zwischen Filtrirpapier wird der Niederschlag mit Bleioxyd unter Erwärmen zerlegt und dann mit Alkohol extrahirt. Nach dem Verdunsten des Alkohols wird der Rückstand nochmals mit Alcohol absolutus extrahirt, der Rückstand nach dem Verjagen des Alkohols wieder in Wasser gelöst; diese Lösung wird wiederum mit Gerbsäure und Ammoniak gefällt und dann weiter, wie oben beschrieben, behandelt. Die resultirende gelbliche, neutrale, wässrige Lösung, die frei von Zucker ist, wird über Schwefelsäure im Vacuum eingetrocknet.

Der Rückstand bildet eine schwach gelbliche, amorphe, in Wasser leicht lösliche, glykosidische Masse. Kleine Mengen, in Wasser gelöst, verursachen, subcutan injicirt, bei Fröschen nach wenigen Minuten Unruhe, Erbrechen, Lähmung mit gut erhaltenen Reflexen. Nach 1—2 Stunden tritt Herzstillstand ein. In den letzten Tagen der Vergiftung reagiren die Muskeln bei faradischer Reizung des blossgelegten N. ischiadicus normal, bei der des Rückenmarks aber nur sehr schwach. Das Herz steht in Diastole still, ist aber lange Zeit noch durch mechanische Reize erregbar.

Es zeigte sich aber auch hier bald, dass die Substanz, sowohl beim Aufbewahren im trockenen Zustande als auch in wässriger Lösung, sich sehr schnell spaltet, wobei Zucker und unwirksame braune, harzige Massen entstehen, und dass schon nach einigen Tagen

Digitized by Google

die Wirksamkeit nur noch sehr gering ist. Trocknet man eine wässrige Lösung auf dem Wasserbade ein, so wird sie sofort viel weniger wirksam.

Diese Substanz, welche ich Asclepiadin nennen will, stimmt in ihren Wirkungen mit dem von Harnack dargestellten Asclepin völlig überein. Sie ist aber in Wasser sehr leicht, letzteres dagegen sehr schwer löslich. In Aether löst sich dagegen das Asclepin leicht, das Asclepiadin schwer.

Wird eine wässrige Lösung des Asclepiadins schnell eingetrocknet, so spaltet sich, wie oben erwähnt, Zucker ab, aber die resultirende, in Aether lösliche Substanz ist noch glykosidisch, in Wasser sehr schwer löslich und daher viel weniger wirksam, während sonst die Wirkung ganz dieselben Charaktere zeigt. Diese Substanz ist also wohl das Asclepin (von Harnack Asclepiadin genannt). Die Zersetzung geht aber weiter und nach 8—10 Tagen ist sie vollständig in Zucker und eine unwirksame Substanz gespalten (siehe weiter unten).

Diese leichte Spaltbarkeit und der Mangel an frischem Material infolge der vorgeschrittenen Jahreszeit (Ende November) verhinderten mich an der weiteren chemischen Untersuchung des Asclepiadins. Ich konnte daher nur feststellen, dass letzteres ein in Wasser leicht lösliches Glykosid ist, welches sich aber sehr leicht spaltet, und dass mit der abnehmenden Löslichkeit des Spaltungsproducts in Wasser eine Verminderung der Giftigkeit verbunden ist, bis schliesslich neben Zucker eine in Wasser völlig unlösliche und unwirksame Substanz entsteht.

Hierdurch erklärt es sich sehr einfach, dass A. curassavica wegen der Inconstanz der Wirkung als Brechmittel von den Aerzten aufgegeben worden ist.

Als Beispiele für die Wirkung des Asclepiadins theile ich folgende Versuche mit. Die Stärke der Lösung des Asclepiadins in Wasser konnte ich nicht direct bestimmen, weil die Substanz beim Eintrocknen sich spaltet. Ich habe daher so schnell wie möglich nach der Reinigung des Asclepiadins die Lösung in Wasser gemacht und habe dann nachher bestimmt, wie viel Trockensubstanz sich in der Lösung fand. Für die folgenden Versuche zeigte die Lösung pro Kubikcentimeter ca. 0,01 g Trockensubstanz.

Versuch 1.

R. temporaria.

10 h 30 m. Subcutane Injection von $^3/_4$ ccm der Lösung. — Bald nach der Injection starke Unruhe.

Digitized by Google

10 h 45 m. Bewegungen träge, das Thier hüpft ungeschickt. Brechbewegungen.

10 h 50 m. Starke Brechbewegungen.

11 h — m. Respirationsstillstand. Rückenlage wird ertragen. Reflexe normal.

11 h 10 m. Totale Lähmung, doch sind noch Reflexe vorhanden. Das Herz steht in Diastole still, schlägt aber nach mechanischen Reizen.

11 h 50 m. Unverändert.

12 h 30 m. Reflexe fast verschwunden. Die faradische Erregbarkeit der Muskeln und Nerven erhalten; Rückenmark nicht erregbar.

1 h 10 m. Tod.

Versuch 2.

R. temporaria.

12 h 15 m. Injection von 1 ccm der Lösung. Bald nach der Injection starke Unruhe.

12 h 25 m. Starke Unruhe und Brechbewegungen.

12 h 35 m. Respirationsstillstand. Starke Brechbewegungen. Allgemeine Lähmung mit erhaltenen Reflexen.

12 h 40 m. Das Herz schlägt noch normal. Reflexe schwächer geworden.

1 h 15 m. Wie oben.

2 h — m. Tod. Die Muskelerregbarkeit noch vorhanden.

Radix vincetoxici.

Die fein zerkleinerte Wurzel wird folgendermaassen behandelt: Durch 24stündiges Auskochen mit viel Wasser wird ein Auszug bereitet, der während der Herstellung durch Versetzen mit Bleiessig sorgfältig neutralisirt wird, um eine Spaltung des Glykosids zu vermeiden. Die Flüssigkeit wird sodann mit Bleiessig und Ammoniak ausgefällt und das Filtrat weiter wie oben bei der Darstellung des Asclepiadins aus A. curassavica behandelt.

Durch Gerbsäurefällung bekommt man dieselbe in Wasser leicht lösliche, glykosidische Substanz wie aus A. curassavica. Auch sie zeigte leider die oben erwähnte, unangenehme Eigenschaft, sich schnell zu spalten. Schon nach wenigen Tagen ist die Substanz fast ganz unwirksam.

Es zeigte sich, dass concentrirte wässrige Lösungen des Glykosids durch Bleiessig und Ammoniak vollständig ausgefällt werden. Dagegen zeigt die verdünnte Lösung sehr geringe Fällung, und Lösungen von Asclepin werden fast gar nicht gefällt.

Ich versuchte daher das Glykosid durch Bleiessig und Ammoniak aus dem eingeengten Decoct zu fällen. Aber dieses Verfahren

Digitized by Google

gestaltete sich noch ungünstiger, indem man bei Zerlegung des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff oder Schwefelsäure eine saure Lösung erhält, in der die Zersetzung um so leichter erfolgt. Ich konnte auch in dieser Weise (durch Neutralisation mit Baryt) das Glykosid darstellen, aber man verliert noch viel mehr Substanz als bei der oben beschriebenen Darstellungsweise.

Das Asclepiadin aus Vincetoxicum officinale zeigte ganz dieselben Eigenschaften und Wirkungen wie Asclepiadin aus A. curassavica. Die Wirkung bei Warmblüttern zeigt folgender Versuch.

Versuch 8.

Taube (325 g).

11 h — m. Subcutane Injection von 2 ccm einer Lösung mit 0,05 g Trockenrückstand.

11 h 25 m. Starkes, wiederholtes Erbrechen und Diarrhoe, die zwei Stunden anhalten.

3 h 30 m. Das Thier hat sich theilweise erholt, hat aber noch Diarrhoe. Subcutane Injection von 1 ccm der Lösung (0,025 g Trockenrückstand).

3 h 45 m. Starkes Erbrechen, häufige Diarrhoe, das Thier ist sehr matt, kann aber noch gehen.

4 h 10 m. Ganz schlaff, Reflexe vorhanden, noch Diarrhoe. Starke Dyspnoe.

4 h 15 m. Krämpfe. Tod.

Section. Darm überall injicirt, die Schleimhaut geschwollen, locker, mit vielen kleinen Hämorrhagien durchsetzt. Die übrigen Organe zeigen keine Veränderungen.

Da sowohl A. curassavica als Vincetoxicum officinale Asclepiadin enthalten, so lag die Vermuthung sehr nahe, dass auch in den drei in Nordamerika officinellen Asclepiasarten dieses Glykosid den wirksamen Bestandtheil bildet.

Diese Droguen waren leider hier in Europa nicht zu haben, aber durch die Firma Th. Christy and Co. in London habe ich zwei verschiedene amerikanische Präparate aus A. tuberosa erhalten.

Das eine Präparat war das Asclepin von Keith and Co. in New-York. Es ist ein feines gelbes Pulver, riecht stark und eigenthümlich, ist aber fast geschmacklos. Das Präparat ist weder in Wasser noch in Alkohol oder Aether vollständig löslich. — Es ist frei von Zucker und Gerbsäure, enthält aber nicht ganz geringe Mengen anorganischer Verbindungen, namentlich Kalksalze, aber auch Spuren von Baryt, und es ist ziemlich wirksam. In Wasser vertheilt rufen 0,05 g bei Fröschen Unruhe, Brechbewegungen und Lähmung mit erhaltenen Reflexen hervor; es zeigt also ganz ähnliche Wir-

Digitized by Google

kungen wie das Asclepiadin. Um letzteres aus diesem Präparate zu isoliren, wurden 15 g bei 60° mit absolutem Alkohol extrahirt. Nach dem Abfiltriren wird der Alkohol verjagt, der Rückstand noch einmal mit Alkohol extrahirt und das Filtrat durch Erhitzen auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit. Der Rückstand wird nun mit Wasser extrahirt und diese wässrige Lösung mit Gerbsäure und Ammoniak ausgefällt. Der Niederschlag wird wie oben angegeben behandelt.

Man erhält in dieser Weise ein Glykosid von den gleichen Eigenschaften wie das Asclepiadin. Die Wirkungen bei Fröschen sind ganz dieselben wie Asclepiadin aus A. curassavica und Vincetoxicum officinale.

Ein paar Versuche an Warmblütern mit diesem Asclepiadin seien hier ausführlicher mitgetheilt.

Die zu den Injectionen verwendete Lösung zeigte beim Eintrocknen 0,025 g Trockenrückstand pro Cubikcentimeter.

Versuch 4.

Hund (klein).

1 h 5 m. Es werden 6 ccm der Lösung (0,15 g) in die Vena jugularis langsam injicirt.

Gleich nach dem Losbinden grosse Unruhe und starke Tenesmen.

1 h 15 m. Sehr starke Tenesmen und Diarrhoe.

1 h 20 m. Erbrechen, continuirliche Tenesmen mit Diarrhoe.

2 h — m. Das Thier kann nicht mehr stehen. Fortdauer des Erbrechen und Diarrhoe mit Tenesmen.

2 h 35 m. Ganz gelähmt. Tenesmi und Diarrhoe noch vorhanden, starke Dyspnoe.

3 h 10 m. Unverändert.

3 h 40 m. Tod unter Convulsionen.

Section. Herz schlaff, blutgefüllt; Lungen normal; Leber hyperämisch; Milz ebenso. Nieren normal; Magenschleimhaut, besonders in der Gegend des Pylorus geschwollen und mit Blutaustretungen durchsetzt; Darm stark contrahirt, die Schleimhaut überall stark geschwollen, injicirt und mit kleinen Blutungen durchsetzt. Die Plaques geschwollen.

Versuch 5.

Taube (310 g).

3 h 15 m. 3 ccm (0,075 g) subcutan injicirt.

3 h 26 m. Erbrechen.

3 h 28 m. Erbrechen.

3 h 30 m. Erbrechen und Diarrhoe bis 3 h. 42 m. Fast alle 2 Minuten Erbrechen und Diarrhoe.

Digitized by Google

3 h 43 m. Erbrechen und Diarrhoe. Dyspnoe.
3 h 49 m. Dyspnoe sehr stark, das Thier kann nicht mehr gehen.
3 h 52 m. Das Thier liegt ganz schlaff. Dyspnoe enorm.
4 h 10 m. Tod unter Convulsionen.

Section. Die Darmschleimhaut geschwollen, mit kleinen Blutungen durchsetzt. Die anderen Organe normal.

Da dem Asclepin genannten Extractes von A. tuberosa von den Klinikern digitalinähnliche Wirkungen zugeschrieben werden, so habe ich mit dem reinen Asclepiadin einige Blutdruckversuche ausgeführt.

Versuch 6.

Kaninchen (1 ccm = 0,025 g Rückstand).

	Blutdruck in mm	Puls	
3 h 35 m.	104	138	
3 h 40 m.	128	126	
3 h 44 m.	116	132	
3 h 46 m.	116	120	
3 h 47 m.	112	108	1 ccm injicirt in die V. jugularis.
3 h 48 m.	134	114	Starke Krämpfe, Respirationsstillstand, künstliche Athmung.
3 h 49 m.	153	73	
3 h 50 m.	63	84	
4 h 4 m.	22	78	
4 h 21 m.	22	60	
4 h 27 m.	25	66	
4 h 41 m.	37	66	Spontane Athmung.
4 h 56 m.	115	78	
5 h 10 m.	139	85	1/4 ccm injicirt.
5 h 21 m.	157	84	
5 h 26 m.	130	72	1/2 ccm injicirt.
5 h 40 m.	154	72	Krämpfe, Respirationsstillstand.
5 h 49 m.	149	79	
5 h 53 m.	148	90	1/2 ccm injicirt.
5 h 58 m.	124	66	
6 h 1 m.	113	78	1/2 ccm injicirt.
6 h 2 m.	127	90	
6 h 3 m.			Herzlähmung.
6 h 4 m.			Tod.

Nach diesem Versuche ist es nicht leicht, zu beurtheilen, ob eine Herzwirkung im Sinne des Digitalins vorhanden ist oder nicht, weil die Krämpfe und der Respirationsstillstand das Bild trüben. Nur so viel steht fest, dass der Tod plötzlich durch Herzlähmung erfolgt.

Weniger getrübt ist das Bild der Vergiftung im folgenden Versuche.

Digitized by Google

Versuch 7.

Kaninchen (1 ccm = 0,025 g Rückstand).

	Blutdruck in mm	Puls	
4 h 41 m.	113	156	
4 h 43 m.	113	144	
4 h 44 m.	118	132	
4 h 46 m.			½ ccm injicirt.
4 h 47 m.	126	96	
4 h 49 m.			1 ccm injicirt.
4 h 50 m.	153	114	Respirationsstillstand. Krämpfe.
4 h 56 m.	133	114	Künstliche Athmung.
4 h 58 m.			½ ccm injicirt.
4 h 59 m.	117	90	
5 h — m.	124	90	
5 h 3 m.	131	138	
5 h 4 m.			1 ccm injicirt.
5 h 5 m.	126	130	
5 h 6 m.			Beginn der Herzlähmung.
5 h 11 m.			Tod.

Es zeigt sich hier, dass das Asclepiadin intravenös injicirt eigentlich keine specifische Wirkung auf das Herz hat. Es treten Respirationsstillstand und dadurch Erstickungskrämpfe mit unregelmässiger Action des Herzens ein, wenn aber die künstliche Respiration eingeleitet wird, so arbeitet das Herz ruhig weiter, bis plötzlich durch Herzlähmung der Tod eintritt.

Der in Wasser nicht lösliche Rückstand des alkoholischen Extractes gibt beim Behandeln mit Aether noch ganz beträchtliche Mengen von Asclepin (Harnack's Substanz), das aber jetzt in Wasser fast ganz unlöslich ist, aber doch als Emulsion gegeben die charakteristische, oben beschriebene Wirkung zeigt. Durch Stehenlassen der ätherischen Lösung im Kolben wird nach 36—48 Stunden die Wand des letzteren mit schönen weissen Krystallen bedeckt. Diese zeigen sich als identische mit dem von List (l. c.) aus Asclepias syriaca dargestellten Asclepion $C_{20}H_{34}O_3$. Es bildet weisse, in Aether schwer lösliche, in Chloroform leicht lösliche, in Alkohol oder Wasser ganz unlösliche Krystalle, die bei 104° C. schmelzen. Das Asclepion ist ohne Geschmack und vollständig unwirksam. Somit hat es sich gezeigt, dass Asclepion auch in A. tuberosa sich findet und die Vermuthung, dass es ein Spaltungsproduct des Asclepiadins sei, lag ja sehr nahe.

Es zeigte sich nämlich, dass das Asclepiadin, aus dem käuflichen Extract durch Gerbsäurefällung dargestellt, nach 10 Tagen ganz unwirksam geworden war und dass die ätherische Lösung des

Digitized by Google

in Wasser unlöslichen Rückstandes nach einigen Tagen eine ganz beträchtliche Menge von Asclepionkrystallen zeigte.

Es war von Interesse, festzustellen, ob man vielleicht auch aus Vincetoxicum officinale Asclepion darstellen konnte. Ich habe daher folgenden Versuch angestellt:

300 g Rad. vincetoxici werden 36 Stunden mit Alkohol (75 Proc.) extrahirt. Nach dem Abfiltriren wird der Alkohol verjagt, der Rückstand mit Wasser extrahirt, filtrirt und eingeengt. Diese wässrige Lösung wird dann mit Aether ausgeschüttelt und der Aether wird gut ausgewaschen. Der Rückstand, nach dem Verjagen des Aethers ist in Wasser schwer löslich und wirkt wie Asclepiadin. Nach vier Tagen ist schon viel Zucker abgespalten und ein ätherischer Auszug des Rückstandes zeigt durch Stehen eine recht grosse Menge von Asclepionkrystallen.

Man findet also auch in Vincetoxicum officinale Asclepion, und weil hier das Asclepion aus einer wässrigen Lösung gewonnen war, wird es sehr wahrscheinlich, dass in der That Asclepion ein Spaltungsproduct des Asclepiadins ist [1]).

Ausser dem oben erwähnten Präparat aus Asclepias tuberosa habe ich noch ein anderes Präparat von derselben Pflanze, Asclepidin genannt und dargestellt von Parke, Davis and Co. in Detroit. U. S. untersucht. Es bildete ein bräunliches Pulver mit starkem, süsslichen Geschmack. Der grösste Theil ist in Wasser leicht löslich und reagirt sauer. Es enthält nur wenig Salze, darunter keine Barytverbindungen, aber mehr als 60 Proc. bestehen aus Zucker, der wahrscheinlich vom Asclepiadin herstammt, das infolge der Feuchtigkeit und der sauren Reaction des Präparats gespalten worden ist.

Neben ein wenig Asclepin enthält dieses käufliche Präparat auch kleine Mengen einer in Aether löslichen Substanz, die sehr giftig ist und in kleinen Mengen bei Fröschen exquisiten Tetanus hervorruft. Die Menge dieser Substanz war in 30 g des käuflichen Präparates so gering, dass ich sie nicht näher untersuchen konnte.

Als Beispiel der Wirkung dieser Tetanus hervorrufenden Substanz mag folgender Versuch dienen.

Versuch 8.

R. temporaria.

4 h 50 m. Injicirt.
4 h 55 m. Unruhe.

1) Wenn man das Asclepiadin durch Kochen mit Säuren spaltet, bekommt man zwar eine weisse, in Aether lösliche Substanz, die aber nicht zum Krystallisiren zu bringen ist.

Digitized by Google

5 h 5 m. Träge, in Rückenlage gebracht kann das Thier sich nur mit Mühe umkehren.
5 h 15 m. Bewegungen steif.
5 h 20 m. Reflexerregbarkeit stark gesteigert.
5 h 30 m. Tetanischer Anfall nach Reizung.
5 h 45 m. Spontaner Tetanus.
6 h — m. Fast continuirlich tetanische Anfälle.
6 h 30 m. Tod.

Nach diesen Untersuchungen, die leider wegen der erwähnten Schwierigkeiten nicht vollständig durchgeführt werden konnten, hat es sich gezeigt, dass alle die 3 untersuchten Arten von Asclepiadeen eine glykosidische giftige Substanz enthalten. Ich schlage den Namen Asclepiadin für dieselbe vor (während man die Harnack'sche Substanz Asclepin nennt [nach Feneulle]).

Hinsichtlich seiner Wirkungen kann man das Asclepiadin (und auch das Asclepin) in die Gruppe des Emetins einreihen, indem sowohl die Symptome der Vergiftung, als die pathologisch-anatomischen Veränderungen sehr grosse Aehnlichkeiten mit denen des Emetins zeigen. Ob man aber diese Wirkungen mit Vortheil in der medicinischen Praxis wird verwenden können, muss fraglich erscheinen, weil einerseits die grosse Inconstanz der rohen Präparate, andererseits die leichte Spaltung der reinen Substanz die Anwendung völlig unsicher macht.

Am besten werden ohne Zweifel Tincturen von frischen Pflanzen sich halten, wenigstens habe ich gefunden, dass solche Tincturen ziemlich lange aufgehoben werden können, ohne dass die Wirksamkeit abnimmt. Die angebliche digitalisähnliche Wirkung der nordamerikanischen Asclepiasarten habe ich für die Präparate aus A. tuberosa nicht bestätigen können, aber vielleicht verhalten die frischen Droguen sich darin anders als die obenerwähnten Präparate.

Strassburg, Februar 1885.

Digitized by Google

XXII.

Ueber den giftigen Bestandtheil der essbaren Morchel (Helvella esculenta).

Von

R. Boehm und E. Külz.

Durch die Beobachtungen und Versuche von Boström[1]) und Ponfick[2]) wurde dargethan, dass die essbare Morchel im frischen Zustande eine eigenthümliche Giftwirkung auf den Menschen und auf gewisse Säugethiere ausübt.

Die Pathologie und Symptomatologie dieser Intoxicationsform ist ebenso wie die Geschichte und Literatur derselben von den genannten Autoren in eingehender Weise behandelt worden. In chemischer Hinsicht ergibt sich aber aus ihren experimentellen Untersuchungen lediglich die Thatsache, dass der giftige Bestandtheil von Helvella esculenta ein sehr wenig beständiger — entweder flüchtiger oder sehr leicht zersetzlicher Körper ist, welcher durch Kochen mit Wasser frischen Morcheln nahezu vollständig entzogen werden kann, weniger reichlich aber von kaltem Wasser aufgenommen wird.

Wir haben es versucht, das Morchelgift zu isoliren und über seine chemischen Eigenschaften nähere Aufschlüsse zu gewinnen. Die Ergebnisse unserer auf dieses Ziel gerichteten Untersuchungen sollen in aller Kürze im Nachstehenden mitgetheilt werden.

Als Material dienten uns frische Morcheln, von welchen wir im Mai 1883 ca. 20 kg, im April 1884 gegen 50 kg in vorzüglicher Qualität durch die Vermittelung des Hauses Gehe und Comp. in Dresden aus Frankfurt a. d. Oder in zahlreiche kleine Körbe verpackt erhielten.

Eine Reihe von Vorversuchen, durch welche wir die Wirksamkeit des vorliegenden Arbeitsmaterials feststellten und das Krank-

1) Deutsches Archiv f. klin. Medicin. XXXII. Bd. S. 209.

2) Virchow's Archiv. LXXXVIII. Bd. S. 445.

Digitized by Google

heitsbild der Morchelvergiftung in seinen verschiedenen Intensitätsgraden aus eigener Anschauung kennen lernten, kann hier übergangen werden, weil sie der Beobachtung nichts darboten, was nicht schon durch die Veröffentlichungen von Boström und Ponfick bekannt gewesen wäre. Nur die Thatsache verdient vielleicht Erwähnung, dass, wie zwei unserer Versuche lehrten, auch auf Kaninchen das Morcheldecoct toxisch wirkt. Zwei Kaninchen von 1270 g (I) und 1200 g (II) Körpergewicht erhielten in 4 Portionen zu je 100 ccm im Laufe von 4 Stunden das Decoct von je 100 g frischem Morcheln per os. Bis zum Abend war der Harn noch nicht bluthaltig. Am nächsten Morgen wurde Kaninchen I todt gefunden, Kaninchen II starb früh 7 Uhr. Der Harn beider Thiere war roth gefärbt und enthielt Hämoglobin.

Dagegen erscheint es geboten, über diejenigen unserer Versuche zu berichten, welche uns zu dem schliesslich eingeschlagenen Isolirungsverfahren des Morchelgiftes führten.

Da die durch Auskochen frischer Morcheln mit Wasser erhaltenen Decocte unstreitig am raschesten und stärksten giftig wirken, so versuchten wir im Anfange unserer Untersuchungen zunächst die Frage zu entscheiden, ob der giftige Körper aus dem wässrigen Decocte durch neutrales resp. basisches Bleiacetat gefällt wird oder nicht. Diese Versuche konnten ohne Anwendung von Hitze und in verhältnissmässig kurzer Zeit — im Laufe von 24—48 Stunden ausgeführt werden. 1000 g Decoct aus 300 g frischer Morcheln wurden zuerst mit neutralem Bleiacetat, das Filtrat von dem hierbei erhaltenen Niederschlag alsdann mit Bleiessig gefällt, die Niederschläge sorgfältig ausgewaschen und die gesammelten Filtrate und Waschwässer der Bleiessigfällung durch Schwefelwasserstoff von überschüssigem Blei befreit. Der Schwefelwasserstoff wurde aus dem Filtrate des Schwefelbleies durch einen lebhaften Kohlensäurestrom entfernt.

Der Bleizucker- und Bleiessigniederschlag wurden gesondert in Wasser vertheilt, durch Schwefelwasserstoff zerlegt und aus den vom Schwefelblei abfiltrirten Lösungen ebenfalls der Schwefelwasserstoff durch den Kohlensäurestrom beseitigt.

Die auf diese Weise erhaltenen Flüssigkeiten wurden zu 3 Thierversuchen verwendet.

Versuch 1.

23. Mai 1883 10 h. 45 m. Ein mittelgrosser schwarzer Schäferhund erhält per Schlundsonde das von Blei- und Schwefelwasserstoff befreite Filtrat der Bleiniederschläge (entsprechend 300 g frischer Morcheln). Die

Digitized by Google

Flüssigkeit betrug 1000 ccm und hatte 48 Stunden an einem kühlen Orte gestanden.

11 h. 45 m. Das Thier hat bis jetzt nicht erbrochen; ca. 100 ccm schwach alkalisch reagirenden hellgelben Harns entleert. Bis zum Abend des 23. Mai kein Erbrechen und auch sonst nichts Abnormes.

24. Mai 1883 Morgens 6 h. 30 m. Während der Nacht hat das Thier mehrmals erbrochen und ca. 150 ccm dunkelblutrothen Harns entleert. Das Futter wird nicht berührt und im Verlaufe des Tages und der darauffolgenden Nacht noch wiederholt blutrother Harn entleert.

Am 26. Mai ist der Harn wieder normal und das Thier vollkommen genesen.

Versuch 2.

22. Mai 1883 Abends 7 h. Eine kleiner Dachshund erhält per Schlundsonde die Flüssigkeit aus dem Bleizuckerniederschlage (entsprechend 300 g frischer Morcheln).

Sofort nach der Injection Brechbewegungen, durch welche ca. 1/4 der injicirten Flüssigkeit wieder entleert wurde.

Bis zum 25. Mai keine Wirkung.

Versuch 3.

22. Mai 1883 12 h. 45 m. Ein mittelgrosser Hund erhält per Schlundsonde die Flüssigkeit aus dem Bleiessigniederschlage.

Bis zum 26. Mai keine Wirkung.

Da Versuch 2 infolge des unmittelbar nach der Injection auftretenden Erbrechens nicht ganz einwurfsfrei war, so wurde noch ein weiterer mit dem Bleizuckerniederschlage des Decoctes von 600 g frischer Morcheln angestellt.

Versuch 4.

26. Mai 1883. Ein mittelgrosser schwarzer Hund erhält Morgens 7 h 45 m. die Flüssigkeit aus dem Bleizuckerniederschlage des Decoctes von 600 g frischer Morcheln.

27. Mai Morgens. Das Thier frisst nicht mehr. Um 10 h. mittelst Katheter entleerter Harn enthält grosse Mengen schwarzbraunen Sedimentes, welches sich unter dem Mikroskope als aus Hämoglobintropfen bestehend erweist.

3 h. Dunkelrothbrauner Harn entleert.

28. Mai. Nur noch schwache Hämoglobinurie.

Die vorstehenden Versuche zeigen, dass das Morchelgift zum grösseren Theile aus wässriger Lösung durch neutrales und basisches Bleiacetat nicht gefällt wird. Denn die Vergiftungserscheinungen, welche der Hund von Versuch 1 nach Application des durch die doppelte Bleifällung gereinigten Decoctes von 300 g frischer Morcheln darbot, waren unverkennbar intensiver, als diejenigen, welche der kleinere Hund des 4. Versuches zeigte, trotzdem er die Flüssig-

Digitized by Google

keit aus dem Bleizuckerniederschlage der doppelten Morchelmenge (600 g) erhalten hatte.

Auf der anderen Seite liefert aber Versuch 4 den sicheren Nachweis dafür, dass das Gift durch Bleizucker aus wässriger Lösung nicht vollständig ausgefällt werden kann.

Alle unsere Versuche, durch irgend ein Fällungsmittel den wirksamen Körper aus dem durch Bleifällung gereinigten Decocte abzuscheiden, ergaben negative Resultate, weshalb sie hier übergangen werden können. Ein basischer Körper, welcher durch sehr deutliche Alkaloidreactionen in dem gereinigten Decocte sich zu erkennen gab, erwies sich als Cholin, welches wir nachträglich aus dem alkoholischen Morchelextracte in grösseren Mengen darstellen konnten.

Für den weiteren Fortgang unserer Untersuchungen war nunmehr die Beantwortung der Frage entscheidend, ob in der That, wie Boström und Ponfick angeben, die Giftigkeit der Morcheldecocte durch Eindampfen bis zur Extractdicke vollkommen verloren geht. Schon der erste in diesem Sinne angestellte Versuch ergab, dass dies wenigstens für das mit Blei gereinigte Morcheldecoct durchaus nicht zutreffend ist.

1 Liter des durch Bleifällung gereinigten Decoctes, entsprechend 300 g frischer Morcheln, wurde mittelst Calciumcarbonat auf dem Wasserbade neutralisirt, filtrirt und hierauf auf dem Wasserbade zur Syrupsdicke eingedampft. Die von den krystallinisch abgeschiedenen Kalksalzen abgegossene Mutterlauge diente zu Versuch 5.

Versuch 5.

Ein mittelgrosser grauer Hund erhält den 26. Mai 1883 12 h. 30 m. die in Wasser aufgelöste Mutterlauge per Schlundsonde.

27. Mai. Das Thier hat während der Nacht mehrmals erbrochen, ist sehr traurig und frisst nicht mehr. Ca. 100 ccm dunkelblutrothen Harns entleert.

11 h. 6 m. Das Thier hat wieder farblosen Schleim erbrochen. Conjunctivae leicht ikterisch.

28. Mai Morgens. Während der Nacht wurden ca. 500 ccm dunkelblutrothen Harns entleert. Schwäche in den Extremitäten. Conjunctivae deutlich ikterisch.

8 h. Abends. Abermals dunkelblutrothen Harn entleert. Das Thier ist noch sehr traurig und frisst nicht.

29. Mai Morgens. Während der Nacht wurde wieder dunkelblutrother Harn entleert. Das Thier ist heute etwas munterer und säuft Milch.

30. Mai. Seit gestern wurde kein Harn entleert. Das immer noch matte Thier säuft wohl Milch, verweigert aber die Aufnahme fester Nahrung.

Digitized by Google

31. Mai Morgens 6 Uhr wird der Hund todt gefunden.

Die um 10 Uhr vorgenommene Section ergab in beiden Nieren die von Boström und Ponfick beschriebenen charakteristischen Befunde.

Bei dem vorstehenden Versuche war das durch Blei gereinigte wässrige Decoct bei neutraler Reaction eingedampft worden. Weitere Versuche zeigten indessen, dass auch bei saurer oder alkalischer Reaction die Giftigkeit nicht verloren geht. Ob dies auch für die nicht mit Blei gereinigten Decocte zutreffend ist, haben wir nicht untersucht.

War nun auch durch die zuletzt mitgetheilten Versuche die werthvolle Aussicht gewonnen, aus dem Rohmaterial gewonnene Extracte zur weiteren Isolirung des Giftes verwenden zu können, so mussten wir doch alsbald zu der Einsicht gelangen, dass zum Zwecke der Darstellung des Morchelgiftes in etwas grösserem Maassstabe das Verfahren der Extraction mit kochendem Wasser wenig zweckmässig ist.

Schon das Auskochen grösserer Quantitäten frischer Pilze mit Wasser in kurzer Zeit erweist sich bei den gewöhnlichen Laboratoriumseinrichtungen als kaum ausführbar. Aehnliche Schwierigkeiten würde die Bleifällung, resp. Entbleiung grosser Flüssigkeitsvolumina darbieten und das Eindampfen vieler Kilogramme wässriger Flüssigkeit musste schon wegen des grossen Zeitverlustes und der dabei immerhin noch sehr naheliegenden Möglichkeit von Zersetzungen als sehr unzweckmässig erscheinen.

Weitere Vorversuche mit kleineren Mengen Materials lehrten uns, dass man auch durch Maceration frischer Morcheln mit Spiritus und Eindampfen der Macerationstinctur sehr wirksame Extracte erhält und dass sich bei dieser Art der Behandlung die Bleifällung ohne Nachtheil umgehen lässt. Auch stellte es sich heraus, dass es durchaus nicht nöthig ist, die alkoholische Tinctur vor dem Eindampfen zu neutralisiren; wir erhielten wirksame Extracte auch durch Einengen der ursprünglichen, stets sehr stark sauer reagirenden Morcheltinctur.

Nachdem sich ferner herausgestellt hatte, dass man dem alkoholischen Extracte den wirksamen Bestandtheil zum grossen Theil durch Aether entziehen kann, schlugen wir schliesslich zur Verarbeitung grösserer Quantitäten frischer Pilze das folgende Verfahren ein.

Die frischen Morcheln wurden sofort nach dem Eintreffen in einer Fleischhackmaschine gemahlen, wodurch sie sich in einen gröblichen Brei verwandeln lassen. Dieser wurde in geeigneten grossen Gefässen innig mit der doppelten Gewichtsmenge absoluten Wein-

Digitized by Google

geistes gemischt, hierauf in Schwefelsäureballons gebracht und in diesen während 2—3 Tagen häufig energisch durchgeschüttelt. Es resultirt hierbei infolge des hohen Wassergehaltes der frischen Pilze ein Gemenge, das 65—70 Volumproc. Weingeist enthält und worin tiefergreifende Zersetzungen der Morchelbestandtheile nicht mehr zu befürchten waren. Nach 2—3tägiger Maceration wurde der Weingeist von dem Morchelbrei abgegossen, letzterer in der Pflanzenpresse möglichst vollständig ausgepresst, die Pressflüssigkeiten mit der abgegossenen Tinctur vereinigt und colirt.

Um jede Zersetzung nach Möglichkeit zu vermeiden, destillirten wir von den so erhaltenen grossen Mengen der alkoholischen Morcheltinctur den Weingeist im Vacuumapparat bei einer 60° C. nicht übersteigenden Temperatur ab. Im Laufe eines Tages konnten jedesmal in maximo 10 Liter der alkoholischen Tinctur im Vacuum vom Alkohol befreit werden. Die wässrigen Rückstände von je 10 Litern der Tinctur übergossen wir sofort nach Beendigung der Destillation mit dem 6—8fachen Volumen Aether und liessen nun während eines Tages ausschütteln. Da Versuche im Kleinen ergeben hatten, dass nach 2maliger Ausschüttelung mit 6—8 Vol. Aether die wässrige Flüssigkeit keine nennenswerthen Giftmengen mehr enthält, wurde jede Portion nur 2mal ausgeschüttelt. Von den ätherischen Schütteltincturen zogen wir den Aether durch Destillation im Wasserstoffstrome ab und benutzten selbstverständlich das Destillat alsbald zu weiteren Ausschüttelungen. Es gelang uns in dieser Weise den Destillationsrückstand von 1,5 Hektolitern Morcheltinctur im Laufe von 20 Tagen vollständig aufzuarbeiten.

Der Rückstand der ätherischen Schütteltincturen stellte einen dünnen grünlichbraun gefärbten, sehr fettreichen Syrup dar, von welchem wir im Jahre 1883 aus 15 kg Morcheln 35,0 g, im Jahre 1884 aus nahezu 50 kg 209,0 g erhielten.

Die Ausbeute des ersten Jahres wurde bis auf einen geringen als Controlpräparat aufbewahrten Rest bei den folgenden, zur Orientirung dienenden Versuchen aufgebraucht.

Die 35,0 g betragende Masse hatte nach längerem Stehen über Schwefelsäure reichliche Mengen von Krystallen abgesetzt und roch sehr intensiv nach Morcheln.

Versuch 6.

21. October 1883. Ein Hund von 3130 g Körpergewicht erhielt 12 h. 30 m. per os 4,0 g obiger Substanz.

Bis 5 h. Nachmittags desselben Tages wurde kein Harn entleert; doch erscheint der Hund etwas weniger munter als vorher.

Digitized by Google

22. October Morgens 226 ccm stark blutroth gefärbten Harns vorgefunden. Fresslust vermindert. 5 h. 45 m. wieder 86 ccm blutigen Harns.

23. October Morgens 224 ccm blutrothen Harns vorgefunden.

2 h. Nachmittags. Das Thier entleert nochmals 200 ccm blutigen Harns, frisst aber bereits wieder mit Gier Pferdefleisch.

24. October. Harn noch schwach bluthaltig.

25. October. Harn normal.

Es lag nunmehr am nächsten, aus dem ein sehr fettreiches Gemenge darstellenden ätherischen Extracte den Giftstoff durch Behandlung mit heissem Wasser weiter zu isoliren. Der folgende Versuch ergab, dass dieses Verfahren dem Ziele näher führt.

Versuch 7.

Weitere 4,0 g des ätherischen Extractes wurden mit 50 ccm Wasser 7 Minuten lang auf stark kochendem Wasserbade erhitzt. Die gelblichen Krystalle zerflossen; auf der Oberfläche des Wassers schied sich bräunliches Oel ab, das beim Filtriren auf dem Filter haften blieb. Diese fettige Masse wurde nochmals in der gleichen Weise mit 50 ccm Wasser erhitzt.

Die vereinigten wässrigen Filtrate erhält der Hund von Versuch 6 (3130 g) schwer) am 25. October 1883 1 h. 15 m. per Schlundsonde.

3 h. 15 m. Erbrechen von Fleisch und etwas Flüssigkeit.

5 h. 40 m. Es werden bereits 60 ccm blutigen Harns entleert. Der Hund ist sehr traurig.

26. October 1883. Früh 70 ccm stark blutig gefärbter Harn; keine Fresslust.

10 h. 30 m. Das Thier winselt und lässt den Kopf schlaff hängen.

11 h. 5. m. Tod. Kurz zuvor wurde noch etwas blutiger Harn gelassen.

Versuch 8.

26. October 1883. Ein Hund von 3980 g Körpergewicht erhält per os den in heissem Wasser unlöslichen fettigen, nunmehr krystallinisch erstarrten Rückstand obiger 4,0 g des ätherischen Extractes. Bis zum 29. October keine Wirkung. Das Thier lässt völlig klaren normalen Harn.

Versuch 7 stellt es ausser Zweifel, dass der giftige Bestandtheil aus dem ätherischen Extracte durch heisses Wasser ausgezogen werden kann und lehrt, dass eine in solcher Weise frisch bereitete wässrige Lösung des Giftes viel rascher und intensiver wirkt, als das mit Fett und anderen unbekannten Substanzen verunreinigte ätherische Extract. Der noch vorhandene Rest von 26,0 g des ätherischen Extractes wurde nun zunächst mit einer geringen Menge von 15 ccm Wasser 2 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Das rothbraune wässrige Filtrat wurde im Vacuum über Schwefelsäure eingeengt, wobei schliesslich 1,80 g Rückstand hinterblieben. Eine

Digitized by Google

zweite Extraction des auf dem Filter gebliebenen Fettes mit 30 ccm heissen Wassers ergab in gleicher Weise noch 0,6 g, eine dritte Extraction noch 0,3 g Rückstand. Nach dieser 3maligen Behandlung mit heissem Wasser wirkte die fettige Masse auch zu 5,0 g nicht mehr giftig.

Die 3 erhaltenen Rückstände zeigten übereinstimmende Eigenschaften, reagirten stark sauer, reducirten alkalische Kupferoxydlösung beim Erhitzen, erwiesen sich als stickstoffhaltig und enthielten nur Spuren von Aschenbestandtheilen. Irgendwelche charakteristische Reactionen mit Eisenchlorid (Phenol), Jod u. s. w. konnten nicht beobachtet werden.

Versuch 9.

6. November 1883. Ein Hund von 3980 g Körpergewicht erhält um 12 h. 45 m. 0,22 g des 1,8 g betragenden ersten Rückstandes der Behandlung mit heissem Wasser per os.

4 h. 15 m. 45 ccm hellgelber blutfreier Harn.

9 h. Abends 40 ccm dunkelbraunrother blutiger Harn.

10 h. 50 m. 50 ccm sehr stark blutig gefärbter Harn.

7. November 1883. 6 h. 15 m. früh 75 ccm stark blutiger Harn.

Das Befinden des Thieres erscheint verschlechtert. Fresslust vermindert. Im Laufe des Tages wird noch mehrmals stark blutig gefärbter Harn entleert.

8. November 1883. Im Laufe des Tages erholt sich das Thier. Der Harn ist nicht mehr bluthaltig.

Versuch 10.

Derselbe Hund erhält am 8. November Nachmittags 0,1 g des gleichen Präparates per os. Am Morgen des 3. Tages nach der Vergiftung sind im Harn des Thieres bei 100 mm dicker Schichte die Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins bei der spectroskopischen Untersuchung schwach, aber deutlich erkennbar. Stärkere Hämoglobinurie trat in diesem Versuche nicht auf.

Durch die beiden folgenden Versuche sollte ermittelt werden, ob auch bei subcutaner Injection der isolirten Substanz Hämoglobinurie auftritt.

Versuch 11.

3. November 1883. Ein Hund von 3890 g Körpergewicht erhält um 2 h. 56 m. 0,22 g des gleichen Präparates (I) subcutan. (Dasselbe löste sich leicht in heissem Wasser; nach dem Erkalten trat keine Trübung ein.)

8 h. Abends wird normaler Harn entleert.

4. November 1883 Morgens. 135 ccm braungelben Harns. Der Hund ist munter. 1 h. Mittags werden 260 ccm röthlich gefärbten hämoglobinhaltigen Harns entleert; ebenso Abends. Am darauffolgenden Tage keine Hämoglobinurie mehr.

Digitized by Google

Versuch 12.

7. November 1883. Ein Hund von 5800 g Körpergewicht erhält 1 h. 20 m. 0,4 g der Substanz in Wasser gelöst subcutan. Erst am 2. Tage nach der Vergiftung ist im Harn Hämoglobin in geringer Menge nachweisbar; sonst keine Wirkung.

Bei subcutaner Application sind demnach die Wirkungen des Morchelgiftes beträchtlich geringer. Durch den folgenden Versuch wurde noch festgestellt, dass auch noch der Rückstand der 3. Extraction des ätherischen Extractes mit heissem Wasser (0,3 g) giftig wirkte.

Versuch 13.

19. November 1883. Ein Hund von 3480 g Körpergewicht erhält die ganze Menge der Substanz (0,3 g) um 1 h. Nachmittags per os.

10 h. Abends wurde blutiger Harn entleert.

20. November 1883. Im Laufe des Tages mehrmals Entleerung stark bluthaltigen Harns.

Die Hämoglobinurie dauert in allmählich abnehmender Intensität bis zum 24. November Abends. 3 Tage lang hat das Thier nichts gefressen. Bis zum 24. November ist völlige Genesung eingetreten.

Ein Rest von 0,2 g des I. und von 0,47 g des II. wässrigen Extractes war unter einer Glasglocke in einem kühlen Zimmer 1 Jahr lang aufbewahrt worden. Es zeigte sich, dass jetzt von diesen Präparaten 0,2 g gar keine, 0,47 g bei einem 7870 g schweren Hunde nur eine sehr schwache Hämoglobinurie hervorriefen, und es darf hieraus gefolgert werden, dass bei längerer Aufbewahrung eine allmähliche Zersetzung des Giftes stattfindet.

Mit den Erfahrungen der vorstehenden Untersuchungen ausgerüstet, traten wir im Frühjahre 1884 von Neuem an die Bearbeitung des Gegenstandes heran und hatten diesmal die Menge von 50 kg frischer Morcheln zu unserer Verfügung. Wir erhielten daraus nach dem bereits mitgetheilten Isolirungsverfahren 209 g ätherischen Extractes, welches die gleichen Eigenschaften wie das vorjährige darbot und wie dieses in Mengen von 4,0 g die charakteristischen Vergiftungserscheinungen hervorrief.

Der Versuch aber, auch aus diesem Extract durch Digestion mit heissem Wasser die giftige Substanz zu isoliren, missglückte zunächst. 75,0 g des werthvollen Materials gingen dabei verloren. Bei der Digestion mit heissem Wasser entstand eine steife, seifenleimartige Masse, aus welcher in keiner Weise die wässrige Flüssigkeit wieder abgeschieden werden konnte.

Ohne auf die verschiedenen misslungenen Versuche, die wirksame Substanz vom Fett zu trennen, näher einzugehen, beschränken

Digitized by Google

wir uns darauf, das Verfahren ausführlicher mitzutheilen, durch welches wir schliesslich doch noch zum Ziele gelangten und eine wohl reine Substanz erhielten.

Eine im Vacuum scharf getrocknete Probe des Aetherextractes gab mit ganz absolutem Aether eine starke Trübung. Es wurde daher der ganze noch 118 g betragende Rest des Aetherextractes nach längerem Stehen über Schwefelsäure im Vacuum so lange mit absolutem Aether versetzt, bis keine Trübung mehr entstand. Der hierbei entstandene, nach dem Absetzen abfiltrirte Niederschlag enthielt viel Stickstoff, bewirkte bei einem Hunde wohl Erbrechen und vorübergehende Schwächeerscheinungen, aber keine Spur von Hämoglobinurie. Das ätherische Filtrat, von Aether befreit, hinterliess einen Rückstand, der noch Spuren von Stickstoff aufwies und zu 3,5 ccm deutliche Hämoglobinurie bewirkte. Mit dem vierfachen Volumen absoluten Alkohols versetzt, schied diese Masse noch einen weiteren reichlichen Niederschlag ab, der nach 24 Stunden abfiltrirt und, weil er sich frei von wirksamer Substanz erwies, nicht weiter untersucht wurde.

Nach Abtrennung dieser in absolutem Alkohol und Aether unlöslichen Bestandtheile des ätherischen Extractes konnte nunmehr die Behandlung mit heissem Wasser in der Weise ausgeführt werden, dass der Rückstand des alkoholischen Filtrates in kleinen Portionen auf lebhaft kochendem Wasserbade und unter beständigem Umrühren in die 3fache Menge heissen Wassers eingetragen, etwa 2 Minuten lang erhitzt und dann zusammen mit der wässrigen Flüssigkeit auf ein mit siedendheissem Wasser befeuchtetes Filter gebracht wurde. Aus den vereinigten Filtraten wurden durch Einengen im Vacuum über Schwefelsäure schliesslich nur 0,3 g Substanz (Extract I) erhalten.

Eine zweite Behandlung der öligen, ungelöst gebliebenen Massen mit 150 ccm heissen Wassers ergab noch eine Ausbeute von 0,45 g Substanz (Extract II). Die nach der II. Extraction auf dem Filter gebliebenen Massen wurden in wenig Alkohol gelöst. Wegen des Wassergehaltes bildeten sich 2 Schichten: eine ölige und eine wässrig-alkoholische. Die erstere war unwirksam, die wässrig-alkoholische bewirkte starke Hämoglobinurie. Beide Schichten wurden daher mittelst Scheidetrichters getrennt. Der Rückstand der wässrig-alkoholischen Schichte betrug 1,8 g (Extract III).

Alle 3 Extracte (zusammen 2,55 g), nunmehr vollkommen stickstofffrei und alkalische Kupferoxydlösung nicht mehr reducirend, stellten einen hellgelblichen, durchsichtigen

Digitized by Google

zähen Syrup von stark saurer Reaction und unbedeutendem Morchelgeruch dar, aus dem sich nach längerem Stehen einige Kryställchen abschieden. Durch reichlichen Aetherzusatz ging allmählich alles in Lösung bis auf die Krystalle, welche anorganischer Natur waren.

Die Rückstände der filtrirten ätherischen Lösungen, abermals mit absolutem Alkohol aufgenommen, zeigten auf Aetherzusatz nochmals Trübungen, welche nach eintägigem Stehen abfiltrirt werden konnten. Nach Entfernung des Aethers wurden die Rückstände über Schwefelsäure und zuletzt über Phosphorsäureanhydrid im Vacuum längere Zeit getrocknet. Unter Färbung der Phosphorsäure fand eine ständige Gewichtsabnahme statt, so dass man an eine Verflüchtigung der Substanz denken musste.

Nachdem nochmals durch 2 Thierversuche die Wirksamkeit der erhaltenen Präparate controlirt worden war (0,16 g von Extract III bewirkten bei einem Hunde von 5270 g Gewicht Hämoglobinurie), wurde die Elementaranalyse von Extract II und III vorgenommen.

Extract II. 0,1943 g ergaben:

0,1265 g H_2O = 7,23 Proc. H
0,3696 g CO_2 = 51,88 „ C

Von der Substanz sind 0,0028 g Asche in Abzug gebracht.

Extract III. 0,2291 g ergaben:

0,1512 g H_2O = 7,33 Proc. H
0,4368 g CO_2 = 52,00 „ C

Die zurückgebliebene und in Abzug gebrachte Asche betrug 0,0022 g.

Da wir nach allen unseren bisherigen Beobachtungen die wirksame Substanz für eine Säure halten durften, so wurde, um die Ergebnisse obiger Analysen zu stützen und eventuell einen Anhaltspunkt für die Aufstellung einer Formel zu gewinnen, noch der Versuch gemacht, ein Salz darzustellen. Zu dem Zwecke wurden die Reste von Extract II und III vereinigt, in Wasser gelöst und mit chlorfreiem Barythydrat genau neutralisirt. Die Lösung des so gewonnenen Baryumsalzes wurde im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur auf ein kleines Volumen eingeengt. Daraus schied sich auf Zusatz von absolutem Alkohol das Salz in Flocken ab, die nach dem Auswaschen und Trocknen über Phosphorsäureanhydrid zu einem weissen lockeren, amorphen Pulver zerfielen.

0,1615 g Baryumsalz ergaben bei der Analyse:

0,0632 g H_2O = 4,35 Proc. H
0,1874 g CO_2 = 34,56 „ C
0,0774 g $BaCO_3$ = 33,32 „ Ba

Digitized by Google

Daraus berechnet sich die Formel $C_{12}H_{18}BaO_7$

	gefunden	berechnet
H	4,35	4,38
C	34,56	35,04
Ba	33,32	33,33.

Trotz des etwas zu niedrig gefundenen Kohlenstoffgehaltes dürfte die Formel dennoch aufzustellen sein, da die bei der Analyse der freien Säure gefundenen Zahlen sehr gut mit der aus der Analyse des Baryumsalzes abgeleiteten Formel $C_{12}H_{20}O_7$ übereinstimmen;

	gefunden		berechnet
	I.	II.	
C	51,88	52,00	52,17
H	7,23	7,33	7,24

Nach diesen Ergebnissen der Analyse erscheint die Annahme berechtigt, dass wir es mit einer einheitlichen chemischen Substanz zu thun hatten, für welche wir bis auf Weiteres den Namen Helvellasäure vorschlagen.

Wenn schliesslich trotz des reichlich angewandten Rohmaterials die Ausbeute an reiner wirksamer Substanz nur eine geringe war, so lag dies hauptsächlich daran, dass das Isolirungsverfahren infolge der Zersetzlichkeit und höchstwahrscheinlich auch der Flüchtigkeit der Substanz mit sehr grossen Verlusten verknüpft sein musste und wir ausserdem gezwungen waren, bei dem Mangel charakteristischer chemischer Reactionen jede einzelne chemische Manipulation erst mittelst des Thierversuches auf ihre Zweckmässigkeit zu prüfen.

Die Mittel für die Ausführung vorstehender kostspieliger Untersuchungen verdanken wir der Liberalität der Gesellschaft für die Beförderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg, welcher wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

Digitized by Google

XXIII.

Aus der medicinischen Klinik des Herrn Prof. Quincke in Kiel.

1. Zur Aetiologie des Petechialfiebers. (Purpura haemorrhagica febrilis).

Von

Dr. H. Reher,

I. Assistent der medicin. Klinik.

Die Aetiologie des Morbus maculosus ist nach Immermann[1]) so gut wie ganz dunkel. Wegen dieses Mangels einer präcisen Aetiologie musste man von vornherein an der Möglichkeit festhalten, dass die ihrem Symptomenbilde nach annähernd gleichartigen Fälle von Purpura im Einzelnen vielleicht eine ganz verschiedene Entstehungsgeschichte haben mögen.

Mackenzie[2]) sieht Purpura nicht als eine selbständige Krankheit an, sondern als ein Symptom, das bei den verschiedensten Krankheiten vorkommen könne. Er unterscheidet demnach 1. vasculäre, 2. toxische, 3. mechanische und 4. nervöse Purpura.

Auch Immermann vermuthet zuweilen bei bestehendem Fieber „die Einwirkung eines specifischen (miasmatischen) Agens", ohne jedoch andere Gründe als eben das Fieber anführen zu können. — Eppinger[3]) berichtet einen Fall von „Haemophilia neonatorum", wo ein 9 Tage altes Kind unter Diarrhöen an profusen Blutungen aus der Zunge, dem Gaumen und der Nabelfalte zu Grunde geht.

Es hatten Blutungen stattgefunden in die Haut, Schleimhaut des harten und weichen Gaumens, der Zunge, in die Pleura, ins vordere Mediastinum und in das rechte Kniegelenk; sonst keine makroskopischen Blutungen in die inneren Organe. Die Milz bedeutend vergrössert. Im Blute, den verschiedenen Gewebsflüssigkeiten und in den Geweben, überall dort, wo Blutungen sich vorfanden, wurden reichliche „Monadinen" gefunden.

---

1) Ziemssen's Handbuch. 1879. S. 759.

2) On the nature of Purpura. Brit. med. Journ. Sept. 1883.

3) Beiträge zur path. Anatomie. 1878. Heft I: Beiträge zu den mykotischen Erkrankungen.

Digitized by Google

„Es ist somit diese Erkrankung, die den Namen Haemophilia neonatorum trägt, eine Infectionskrankheit, wie dies bereits Klebs[1]) auf anatomischem Wege und Ritter v. Rittershain[2]) in klinischer Beziehung festgestellt haben." Die Infectionspforte vermuthet Eppinger mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit in der Mundschleimhaut.

Klebs, der 9 ähnliche Fälle schon 1874 untersuchte und in allen Mikroorganismen fand, glaubt, dass das Eindringen der letzteren wahrscheinlich vom Darm her stattfände.

Cantani[3]) berichtet einen Fall von infectiöser Purpura (allerdings wohl zweifelhaft) bei einem 48jährigen Korallenarbeiter, der plötzlich Mitte 1881 linsengrosse Blutflecke an den Unterextremitäten bemerkte. Mit der Ausbreitung derselben über den übrigen Körper traten Fieber (zeitweise gegen 40°), Schwächegefühl, Husten, Nasenbluten, Oedeme und Hämoglobinurie auf. Von November 1882 bis April 1883, wo Patient klinisch beobachtet wurde, hatte sein Zustand sich mehr und mehr verschlechtert, jede angewandte Therapie zeigte sich machtlos. Der mikroskopische Nachweis von Mikroorganismen des Blutes gelang nicht.

Petrone[4]), der schon im März 1882 durch Einspritzung weniger Tropfen Blutes von einem an Purpura simpl. leidenden Kranken unter die Rückenhaut eines Thieres ein positives Resultat erzielt hatte, setzte in 2 anderen Fällen (Juli 1882 und Mai 1883) seine Versuche fort. In beiden Fällen, von denen der eine geheilt wurde, der andere letal endete, hatten sich ganz plötzlich, ohne nachweisbare Veranlassung Petechien an der Haut des ganzen Körpers und am Zahnfleische, Hämaturie, blutige Stühle und Nasenbluten gezeigt. Dabei fehlte jede scorbutische Affection des Zahnfleisches. Mikroskopisch fand man im Blute kleine Mikrokokken und theils isolirte, theils zu Gruppen vereinigte Bacillen. Nach subcutanen Impfungen mit dem Blute beider Kranken bei Kaninchen erfolgten bei diesen multiple Blutungen (an der Dura, Serosae, subcutanem Bindegewebe, Muskeln u. s. w.), und im Blute der geimpften Thiere fanden sich dieselben Mikrokokken, zum Theil auch Bacterien. Impfung von diesem Kaninchenblute auf ein anderes Kaninchen gab dasselbe Resultat. Es stimmen diese Resultate mit einigen früheren ähnlichen Angaben von Barthélemy und Ceci.

---

1) Dieses Archiv. IV. Bd. S. 473.

2) Oesterr. Jahrbuch zur Pädiatrik. 1873. I. Bd. S. 127.

3) La purpura infettiva. Bolletino de Cliniche. 1884. No. 4.

4) L'infezione nel morbo maculoso di Werlhof. Gazz. degli Ospitali. 1884. No. 7, 14 und 17.

Digitized by Google

Endlich machte Hryntschak[1]) in Wien nach dem Vorgange von Petrone mit dem Blute eines seit mehreren Jahren in der allgemeinen Poliklinik wegen wahren Morb. mac. Werlh. behandelten 12jährigen Knaben Impfversuche an 4 Kaninchen, doch mit negativem Erfolge. —

Auf der medicinischen Klinik zu Kiel kam Mitte 1884 ein tödtlich verlaufender Fall von infectiöser Purpura haemorrhagica zur Beobachtung:

Der 8jährige Arbeiterssohn Alt erkrankte am 25. Juni 1884 mit Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen. Am 27. traten Halsschmerzen und Schlingbeschwerden hinzu. — Bei seiner Aufnahme am 1. Juli 1884 bestehen die Hauptklagen des etwas mageren Knaben in Halsschmerzen, Schlingbeschwerden, Athemnoth und Schwächegefühl. Auf den ersten Blick springt besonders in die Augen eine über den ganzen Körper verbreitete hämorrhagische Purpura. Es sind dies zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengrosse, zum Theil blauschwarze (meist die grösseren), zum Theil blutrothe Hämorrhagien in der Haut. Am geringsten ist Kopf und Rücken, am meisten Hals und Extremitäten befallen. Bei der Inspection des Halses finden wir beide Tonsillen, besonders die rechte, enorm entzündlich geschwollen bis zur festen Berührung, an den Berührungsflächen mit einem dünnen schwarzgrauen, nekrotischen Belag versehen. Auch die zwischen den Tonsillen eingeklemmte Uvula zeigt sich, wenn sie bei Würgbewegungen deutlicher hervortritt, sehr geschwollen und mit grauem Belag versehen. Der hintere Rachenraum ist für die Inspection und Palpation nicht zugängig. Submaxillar- und vordere Cervicaldrüsen vorzüglich rechts sehr stark geschwollen und schmerzhaft. Keine scorbutische Erkrankung des Zahnfleisches. — Die Untersuchung der Brust- und Abdominalorgane ergibt ausser rhachitischer Thoraxform, geringer Bronchitis, frequenter und schwacher Herzaction (keine Herzgeräusche) und einer beträchtlichen Milzvergrösserung nichts Abnormes. Der Urin ist spärlich, doch eiweissfrei. Der Stuhl angehalten, Zunge belegt, Appetit schlecht, Temperatur 39—40°. — In den folgenden Tagen zeigen die Tonsillen grosse Neigung zu Blutungen. Dazu werden zu wiederholten Malen grosse, theils aus einer gallertartigen, wohl von den Tonsillen producirten Substanz, theils aus nekrotischem Gewebe bestehende Fetzen, meist nach einem vorhergehenden, durch Rachenstenose bedingten Erstickungsanfalle durch Würgen und unter Zuhülfenahme der Finger entleert. Unter continuirlich hohem Fieber (siehe Tabelle) zeigen sich frische Blutflecken; in den serösen

Juli	1.		2.		3.		4.		5.	
	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.	M.	A.
Temp. (After)		39,5	39	39,4	39,4	39	39,2	40	40,4	
Puls . . .		144	136	128	130	140	142	140	142	
					1 g		1 g		1 g (Antipyrin)	

Höhlen bildet sich freier Flüssigkeitserguss, Schwäche und Cyanose nehmen rapide zu und so erfolgt am 5. Juli 1884 Nachmittags schon der Tod.

1) Archiv für Kinderheilkunde. V. Bd. Heft 11. S. 12. 1884.

Digitized by Google

Aus äusseren Gründen konnte die Section erst am nächsten Morgen (etwa 12—16 Stunden p. m.) vollführt werden. Sie ergab: Ausgedehnte gangränose Zerstörung der Tonsillen und der Schleimhaut des Rachens, beginnende des Zahnfleisches. Zahlreiche Blutungen in der Haut, Pleura, Lungen, Endocard, Herzbeutel, Herzfleisch, Oesophagusschleimhaut und -Wand, Zwerchfell, Leber, Niere, Nierenkapsel, Blasenschleimhaut, Hoden, Magenschleimhaut, Dickdarm. Spärliche Blutungen in den Meningen. Hydrocephalus internus. Frische Pachymeningitis. Schwielige Verdickung der Mitralis. Parenchymatöse Trübung der Leber und Nieren. Enorme Milzschwellung (13½ cm lang, 6½ cm breit). Mässige Schwellung des Darmfollikelapparates, Schwellung der Tracheal-, Bronchial-, Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen. Flüssigkeitserguss in den serösen Höhlen.

Eröffnung der Gelenke unterblieb.

Klinischer Verlauf und Sectionsbefund sprechen durchaus für die infectiöse Natur dieses Falles von Purpura haemorrhagica. Leider wurde intra vitam die mikroskopische Untersuchung, resp. Impfung des Blutes verabsäumt. Doch wurde die Annahme einer Infection sowohl durch mikroskopische Untersuchung als auch durch Reinzüchtung der Infectionserreger aus der Leiche entscheidend bestätigt. Im Leichenblute fanden sich mikroskopisch kleine, runde, meist zu kleineren oder grösseren Ketten angeordnete Kokken. Ihre Grösse erreichte nicht die der Osteomyelitiskokken; die Kettenbildung war ähnlich derjenigen, wie sie die in Diphtheritismembranen so massenhaft vorhandenen Kokken auf Nährgelatine zeigen.

Dieselben Kokken traf man in Organschnitten an, meist in dichter Masse die Capillaren und kleinen Gefässe ausstopfend, so vor Allem in der Niere, den Halslymphdrüsen, der Milz; besonders massenhaft waren die Lebercapillaren mit denselben angefüllt. Andere Mikroorganismen traf ich im Blute und den Organschnitten nicht an. In Hautschnitten gelang der Nachweis der Kokken nicht mit genügender Sicherheit, da die im Bindegewebe so reichlich vorhandenen Mastzellen leicht zu Täuschungen Veranlassung geben können, und da andererseits kein genügendes Material conservirt war. Die mikroskopische Untersuchung der Tonsillen unterblieb, da man sich von derselben wegen der putriden Versetzungsvorgänge, welche schon intra vitam im nekrotischen Gewebe statthatten, keinen Erfolg versprach.

Zur Reinzüchtung der Kokken wurde von Milzsaft mittelst Platinnadel auf Nährgelatine in Reagensgläsern geimpft. Zum Zwecke dieser Impfung war die Milz schon einige Stunden vor der eigentlichen Section der Leiche entnommen. In allen 6 geimpften Gläsern zeigten sich schon nach 1—2 Tagen sehr reichliche, dem Impfstich entsprechende, kugelförmige, weissliche, die Gelatine nicht verflüssigende Colonien. Wie schon jetzt und auch später die makroskopische Betrachtung, so ergab auch die

Digitized by Google

mikroskopische Untersuchung, dass alle Colonien von den gleichen Mikroorganismen gebildet wurden, nirgends eine Verunreinigung; und zwar bestanden alle Colonien nur aus Kokken, die wiederum denen im Blute und in den Geweben durchaus an Grösse und Form entsprachen. Wie so häufig bei Deckglaspräparaten von Kokkenculturen, zeigten sich auch hier unter der durch Methylenblau ziemlich gut sich färbenden Masse der Kokken immer einzelne, die den Farbstoff intensiver angenommen hatten und infolge dessen deutlicher hervorsprangen und grösser erschienen.

Eine subcutane Impfung an der Schwanzwurzel einer weissen und einer grauen Maus mit jener Reincultur ergab ein negatives Resultat. Weitere Versuche wurden leider damals nicht gemacht. Als ich nun Januar 1885 die Versuche wieder aufnehmen wollte, zeigten sich die etwa 6 Monate alten, allerdings etwas eingetrockneten Reinculturen als abgestorben; jeder Versuch der Weiterzüchtung misslang.

Die weite Verbreitung der Kokken beweist, dass sie mit der Krankheit im Zusammenhang standen. Die enorme Anhäufung in den kleinen Gefässen ist zum Theil wohl eine postmortale gewesen; doch haben hier jedenfalls auch intra vitam schon Kokkenanhäufungen stattgehabt, denn dieselben fehlen in den grossen Gefässen. Ausserdem aber lässt sich doch mit grosser Wahrscheinlichkeit behaupten, dass die Hämorrhagien durch Embolien kleinster Gefässe mittelst Kokken entstanden sind, vielleicht weil sie wegen ihrer Kettenform die Capillaren nicht passiren konnten.

In wie weit allein das mechanische Moment zur Hämorrhagie beigetragen hat, oder ob auch das Wachsthum der Kokken oder chemische Veränderungen, welche sie in ihrer Umgebung verursachten, eine grosse Rolle gespielt haben, das entzieht sich ganz unserem Urtheile, zumal die Impfversuche auf Thiere negativ ausfielen.

Der Zusammenhang zwischen der Allgemeininfection und der Tonsillitis kann ein zweifacher sein. Entweder die Tonsillitis war das Primäre und von der erkrankten Mandel aus erfolgte die Infection, oder die Infection mit den Mikrokokken geschah schon eher auf einem anderen Wege, etwa vom Darme aus, und dazu gesellte sich dann — vielleicht aus anderer Ursache — eine Tonsillitis; hier fanden die importirten Kokken in dem weniger widerstandsfähigen Gewebe einen günstigen Nährboden und so kam es zur Nekrose.

Ziehen wir einen Vergleich mit den oben erwähnten Fällen, so entspricht unser Fall in der Acuität des Verlaufes am meisten den Klebs'schen Fällen, wenn auch im übrigen klinischen Verlaufe grosse Unterschiede bestehen. Von den übrigen aus der Literatur angeführten Fällen unterscheidet er sich durch die Acuität des Verlaufes und die grössere Sicherheit des Nachweises der infectiösen

Digitized by Google

Natur. Die grösste Aehnlichkeit zeigte er mit den beiden letztgenannten Fällen von Petrone.

Der Gedanke, es könnte sich bei unseren Beobachtungen um Verunreinigungen oder um postmortale Fäulnisserreger handeln, ist nach meiner Ueberzeugung ausgeschlossen, denn, abgesehen davon, dass einerseits die Vertheilung der Kokken in den Geweben durchaus gegen diese Annahme spricht, so habe ich andererseits bei zahlreichen, aus anderer Veranlassung angestellten Impfversuchen mit Milz-, Leber- und anderen Gewebssäften, selbst bei schon eingetretener Fäulniss die oben erwähnten Kokken niemals beobachtet. Nur in einem ebenfalls mit Purpura haemorrhagica, Fieber und auch Hypopyon einhergehenden Falle von Endocarditis ulcerosa bei einer 26jährigen Frau, der am 26. Mai 1883, 8 Stunden p. m. zur Section kam, fanden sich Kokken, die nicht nur makroskopisch und mikroskopisch bei der Impfung auf Nährgelatine, sondern auch in Gewebsschnitten, wenigstens in Herz- und Nierenschnitten, ein täuschend ähnliches Bild wie im obigen Falle lieferten. Doch es fehlte hier, wenigstens im Hypopyoneiter, die Neigung der Kokken zur Kettenbildung. Der grösste Unterschied aber ist der, dass die Kokken der ulcerösen Endocarditis nach 22monatlicher Eintrocknung in der Nährgelatine bei Uebertragung auf frischen Nährboden sich noch entwicklungsfähig zeigten, während die in unserem Falle von Purpura gewonnenen Kokken schon nach 6 Monaten abgestorben waren.

Was die Bezeichnung unseres Falles anlangt, so ist derselbe wohl aus dem so mannigfaltigen Sammelbilde der Purpura haemorrhagica gänzlich auszuscheiden, da die Hämorrhagien ein, wenn auch in die Augen springendes, so doch im Ganzen nicht sehr wichtiges Symptom der Krankheit darstellen. Passender würde man den Fall mit dem sonst nichts präjudicirenden Namen „infectiöses Petechialfieber" bezeichnen können.

---

2. Zur Aetiologie des Abdominaltyphus.

Von

Dr. H. Reher,

I. Assistent der medicin. Klinik.

I.

Die Anschauungen über die Aetiologie des Ileotyphus haben bekanntlich in den letzten beiden Decennien gar manche Wandlung erfahren. Erst nach Eberth's und Koch's Forschungen gewann

Digitized by Google

die schon früher vermuthete parasitäre Genese immer mehr Anhänger, so dass wohl jetzt kaum noch ein Arzt daran zweifelt. Dennoch können wir uns nicht verhehlen, dass diese Verhältnisse als noch nicht nach allen Seiten hin geklärt betrachtet werden können.

Was die Art dieser typhuserregenden Bacterien anlangt, so ist vor Allem nach den Untersuchungen Gaffky's [1]) mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die sogenannten Eberth-Koch-schen Bacillen als die alleinigen Typhuserreger betrachtet werden müssen. Gaffky wies diese Bacillen nicht nur mikroskopisch in den inneren Organen der meisten ihm zur Verfügung stehenden Fälle nach, sondern erzielte Reinzüchtungen derselben auf verschieden zusammengesetztem Nährboden, vorzüglich auf Nährgelatine und Kartoffeln. Diese Untersuchungen Gaffky's haben gewiss schon von manchen anderen Forschern ihre Wiederholung und Bestätigung gefunden.

Auch ich habe seit April 1884 an allen bis Januar 1885 zur Section gekommenen 7 Typhusleichen diesbezügliche Untersuchungen angestellt. Die mikroskopische Untersuchung beschränkte sich meist auf Leber und Milz. Die Impfung geschah ebenfalls nur mit Leber- und Milzsaft, anfangs auf Nährgelatine in Reagirgläsern, später meist auf Nährgelatine in Form von Plattenculturen. Selbstverständlich wurden auch Kartoffelculturen zur Controle eingerichtet.

Von jenen 7 Fällen nun wurden in 4 Fällen (Nr. 1, 2, 5 und 6 der Tabelle, s. folg. Seite) sofort Reinculturen der Eberth-Koch-schen Bacillen erzielt. Dasselbe positive Resultat ergab in einem 5. Falle (Nr. 3 der Tabelle) die Impfung mit Lebersaft eines durch Abort einer typhuskranken Frau gewonnenen, etwa 6 Monate alten Fötus. In einem 6. Falle (Nr. 4) misslang die Reinzüchtung wegen bereits eingetretener Fäulniss: es hatte 3 Tage lang Perforationsperitonitis bestanden, während obendrein die Section 21 Stunden nach dem Tode in den heissen Tagen des August stattfand. Im 7. Falle (Nr. 7) unterblieb aus äusseren Gründen zwar die Impfung, jedoch wäre sie, aus dem mikroskopischen Befunde zu schliessen, mit Leichtigkeit gelungen. Ausser den Typhusbacillen hatten sich auf den Culturplatten in Nr. 1 und 5 vereinzelte Kokkencolonien entwickelt.

Im Grossen und Ganzen kann ich alles, was Gaffky als charakteristisch für die Typhusbacillen bezeichnet hat, bestätigen. Bei zahlreichen Impfungen mit dem Organsafte von an anderen Krankheiten

1) Mittheilungen aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte. II. Bd.

Digitized by Google

Laufende Nr.	Bezeichnung des Falles	Angabe der zwischen Tod und Section verflossenen Zeit	Angaben über Krankheitsdauer resp. den Darmbefund	Angaben über Impferfolge	Mikroskopische Untersuchung der Organe Milz Leber	Bemerkungen
1	Quaas, 49 J., Mann.	1 Stunde.	Ca. 30. Krankheitstag. Geschwüre im Stadium der Verheilung.	Impfung mit Milz- und Lebersaft auf Nährgelatine in Reagensgläsern mittelst Nadelstich. In jedem Glase 1 oder 2 Typhusculturen.	Keine Bacillenhaufen in Schnitten von Milz und Leber.	Tod durch Perforationsperitonitis. In 2 Gläsern je eine Kokkencultur in der Nährgelatine.
2	Grube, 26 J., Frau.	9½ Stunden.	24. Krankheitstag. Typhus im Rückbildungsstadium, ohne Geschwüre.	Impfung in Gläser mit Nährgelatine und in Nährgelatine auf grosse Glasplatten: In jedem mit Lebersaft geimpften Glase 1—3, in jedem mit Milzsaft geimpften Glase 2—9, auf der Glasplatte von 1 Tropfen Milzsaft 5 Typhusculturen gewachsen.	Keine Bacillenhaufen in Schnitten von Milz und Leber.	Tod durch hypostatische Pneumonie.
3	Fötus der Frau Brammer (6 Monate).	6 Stunden nach der Geburt.	Mutter am 19. Krankheitstage. Fötusdarm scheinbar intact.	Impfung mit Lebersaft des Fötus, je 1 Tropfen in Nährgelatine auf grosse Platten. Auf 3 beschickten Platten wuchsen je 2, 4 u. 4 Typhusculturen. Eine Impfung mit Milzblut blieb resultatlos.	Keine Bacillenhaufen in Schnitten von Milz und Leber.	
4	Vollertsen, 27 J., Mann.	20 Stunden.	Angeblich am 19. Krankheitstage. Geschwüre im Stadium der Reinigung.	Impfung mit Leber- und Milzsaft auf grosse Glasplatten. Am 2. Tage die Nährgelatine durch eine enorme Menge v. Kokkencolonien verflüssigt. Isolirung der Typhusbacillen gelang nicht.	Keine Bacillenhaufen in Schnitten von Milz und Leber.	Tod durch Perforationsperitonitis.
5	Brügmann, 25 J., Mann.	1½ Stunden.	32. oder 41. Krankheitstag. Geschwüre im Stadium der Reinigung und frisch geschwollene Plaques.	Impfung mit Leber- und Milzsaft auf grosse Glasplatten. Aus ½ Tropfen Lebersaft entwickelten sich 0—2, aus ½ Tropfen Milzsaft 2—4 Typhusculturen.	Keine Bacillenhaufen in Milz, Leber und Mesenterialdrüsen.	Tod durch Perforationsperitonitis. Ausser den Typhusbacillen einzelne Kokkenculturen auf den Platten gewachsen.

Digitized by Google

6	Lindner, 32 J., Mann.	1 Stunde.	13. Krankheitstag. Ausgebreiteter Typhusprocess im Stadium der Verschorfung. Enorme Milzschwellung 20:11.	Ebenfalls Plattencolturen: Aus 1 Tropf. Lebersaft entwickelten sich einzelne, aus 1 Tropfen Milzsaft eine grosse Anzahl (über 100) von Typhusbacillencolturen.	Keine Bacillenhaufen in Schnitten von Milz und Leber.	Tod durch Pneumonie. Leber indurirt und blutarm.
7	v. W...; 35 J., Mann.	42 Stunden.	21. Krankheitstag. Gereinigte u. verschorfte Typhusgeschwüre neben abschwellenden Peyer'schen Plaques.		In jedem Leberschnitte reichliche, grosse Bacillenhaufen.	Fetther's und -Leber. Darmblutung. Hypostatische Pneumonie.

Verstorbenen (Pneumonie, Diphtheritis, Masern u. s. w.) oder bei den anderen verschiedenartigsten Impfungen habe ich niemals einen Bacillus getroffen, der alle die für jene Typhusbacillen charakteristischen Eigenschaften gezeigt hätte. Nur im mikroskopischen Nachweise der Typhusbacillen auf Deckglaspräparaten oder in Gewebsschnitten hatte ich weniger gute Erfolge zu verzeichnen. Denn in keinem derjenigen Fälle, in denen mir die Reinzüchtung der Typhusbacillen mit Leichtigkeit gelang, liessen sich die Bacillen in mit Gewebssaft bestrichenen Deckglaspräparaten oder in Gewebsschnitten mikroskopisch nachweisen. Nur im 7. Falle, wo leider die Impfung unterlassen war, fanden sich in Leberschnitten die von Gaffky beschriebenen Herde, sowohl durch ihre Anzahl, als auch durch ihre Grösse leicht in die Augen fallend.

Anfangs vermuthete ich einen Fehler meinerseits in der Färbetechnik; doch da ich immer ganz nach Vorschrift verfahren war, so musste ich andere Gründe suchen. Da fällt nun besonders auf, dass in jenen 5 Fällen mit erfolgreicher Impfung die Section theils sehr früh, theils relativ früh gemacht wurde (siehe Tabelle), während im 7. Falle, wo der mikroskopische Nachweis so leicht gelang, die Section erst 42 Stunden post mortem stattgefunden hatte. Auch Gaffky ist der Nachweis der Bacillen mikroskopisch nicht in allen Fällen gelungen. Leider gibt er in keinem Falle die Zeit der Section, resp. die Zeit der Impfung mit Bezug auf den Tod an. Im Allgemeinen wird wohl eine relativ lange Zeit nach dem Tode verstrichen sein, bis die Organe in Alkohol gelegt wurden, da das Material von 6 Aerzten stammte. Mir scheint nun folgende Annahme nicht unberechtigt:

Digitized by Google

Die vom Typhusdarm her in den Organismus, z. B. in die Leber gelangenden Bacillen gehen im lebenden Organismus in einer nicht näher gekannten Zeit zu Grunde. Mit dem Tode aber, d. h. mit dem Stillstande der Circulation wachsen die kurz vorher dorthin gelangten Bacillen weiter und bilden schliesslich grosse, gleichsam Reinculturen darstellende Haufen von Typhusbacillen.

Möglich, dass es mir nach vieler Mühe gelungen wäre, je nach dem Zeitpunkte, in dem den Bacillen eine Vermehrung unmöglich gemacht wird (d. h. durch Einlegen in Alkohol), entweder vereinzelte Bacillen oder sehr kleine Haufen von Bacillen in den Schnitten jener 5 Fälle nachzuweisen. Doch wird wohl ein leichter mikroskopischer Nachweis immer nur bei späten Sectionen, allerdings bevor Fäulniss eingetreten ist, möglich sein. Diese meine Vermuthung wird unterstützt durch das Resultat der Impfung. Es stellte sich nämlich heraus, dass, abgesehen vom verschiedenen Stadium der Krankheit, in denjenigen Fällen, wo unmittelbar nach dem Tode geimpft wurde, augenscheinlich weit weniger Culturen in der Nährgelatine auftraten, als bei den Fällen späterer Impfung.

Dass auch Gaffky ähnliche Verhältnisse anzunehmen scheint, dafür spricht seine Vermuthung, dass mittelst der Culturmethode unter Umständen noch Bacillen nachgewiesen werden könnten, wo die mikroskopische Untersuchung der Organe in Schnitten wegen der geringen Zahl der Organismen im Stiche lasse.

Die technische Schwierigkeit, auch kleine Haufen von Typhusbacillen in Gewebsschnitten nachzuweisen, habe ich nach der Gaffky-schen Färbemethode grösser gefunden, als nach der von Gram angegebenen Methode, bei der sich die allein blauviolett gefärbten Bacillenhaufen deutlicher vom schwach gelb gefärbten Gewebsgrunde abheben. Zur Beurtheilung der Frage, inwieweit eine postmortale Vermehrung der Bacillen in den Geweben stattfindet, dürfte es zweckmässig sein eine doppelte, zeitlich getrennte Untersuchung vorzunehmen: 1. Untersuchung: Kurz nach dem Tode sind der Leiche möglichst antiseptisch etwa Theile der Milz und der Leber zu entnehmen; von denselben wird sofort auf Nährgelatine geimpft, ein Theil sofort mikroskopisch untersucht, respective in Alkohol gelegt. 2. Untersuchung: Etwa 1—2 Tage später; die in der Leiche zurückgelassenen Theile der Milz und Leber sind wie bei der 1. Untersuchung zu behandeln. —

Mehrfache Versuche, aus den Typhusdejectionen die Typhusbacillen zu züchten, blieben ohne Erfolg.

Digitized by Google

II.

Auf welchem Wege nun gelangen die Typhusbacillen in den menschlichen Organismus?

Dass der Typhus nicht contagiös im Sinne wie die Blattern, Scharlach u. s. w. ist, und dass in der Weiterverbreitung desselben die Dejectionen Typhuskranker die Hauptrolle spielen, ist durch ärztliche Erfahrungen als sichergestellt anzusehen. Abgesehen davon, ob diese Dejectionen direct oder eingetrocknet und in Staubform eingeathmet und verschluckt, oder aber anderen Nahrungsmitteln (Wasser, Milch u. s. w.) beigemengt in den Körper gelangen, tritt an uns auch die Frage heran: Bis zu welchem Zeitpunkte der Krankheit sind die Typhusdejectionen noch infectiös? In Betreff dieser Frage herrschen noch grosse Meinungsunterschiede, zumal es bis jetzt nicht gelungen ist, die Typhusbacillen überhaupt aus den Dejectionen Typhuskranker durch Reinzüchtung zu isoliren.

Zwei auf der medicinischen Klinik zu Kiel selbst erfolgte Erkrankungen an Typhus dürften in dieser Hinsicht einiges Interesse bieten:

Der 1. Fall betraf ein 26jähriges Meiereimädchen Sell, die infolge einer Aortenklappenaffection am 19. Juni 1884 eine Hirnembolie bekommen hatte und am 1. Juli mit einer vollständigen rechtsseitigen Hemiplegie, Sprachlosigkeit und Incontinenz des Urins und Stuhles ins Krankenhaus geschafft wurde.

Nach einer anfangs glücklich überstandenen Schluckpneumonie trat am 1. September die erste Temperatursteigerung des beginnenden Typhus auf. Der Typhus verlief ohne Complicationen, so dass nach 4 Wochen die Entfieberung statthatte.

Selbstverständlich blieben Nachforschungen nach der Infectionsquelle nicht aus. — Auf der Kieler medicinischen Klinik werden die Typhuskranken stets in 1 oder 2 Baracken behandelt. Die Zahl betrug damals etwa 12—20. Um nun für neu aufgenommene Fälle Platz in diesen Baracken zu schaffen, wurden aus denselben Reconvalescenten verlegt, und zwar die weiblichen in 2 mit anderweitig Kranken belegte Zimmer des Hauptgebäudes. In diesen beiden Zimmern, wo auch die genannte Sell erkrankte, befanden sich um die Zeit der Erkrankung derselben 5 Typhusreconvalescenten. Von diesen waren

1. Frau B., 30. Juli verlegt, am 14. fieberfreien und 27. Krankheitstage. (Patientin wurde 19. August 1884 entlassen).
2. Mädchen Lassen, 9. August verlegt, am 6. fieberfreien und 22. Krankheitstage.
3. Mädchen Classen, 9. August verlegt, am 6. fieberfreien und 26. Krankheitstage.
4. Mädchen Lorentzen, 20. August verlegt, am 14. fieberfreien und 29. Krankheitstage.
5. Mädchen Nagel, 31. August verlegt, am 12. fieberfreien und 37. Krankheitstage.

Digitized by Google

Demnach wurde keine Patientin vor dem 6. fieberfreien Tage ins Hauptgebäude verlegt. Zwischen Typhusbaracken und Haupthaus besteht nun weder durch das Wartepersonal, noch durch das Inventar oder dergleichen irgend ein Zusammenhang. Andererseits aber lässt sich ein Zusammenhang zwischen den ins Haupthaus verlegten Typhusreconvalescenten und den übrigen dort liegenden Kranken nachweisen. Es war nämlich aus Unkenntniss der Wärterin verabsäumt, dass bei den Typhusreconvalescenten separate Becken und Thermometer (es werden hier fast ausschliesslich Aftermessungen gemacht) in Gebrauch gezogen wurden. Da die Typhusreconvalescenten das Bett noch nicht verlassen durften, so musste ihnen das Becken noch gereicht werden. Unter den übrigen Kranken wiederum war vor Allem die Sell, welche wegen ungenügenden Sphinkterverschlusses zu wiederholten Malen am Tage das Becken in Anspruch nahm. So erhielt denn die Sell häufig ein Becken, welches von einer Typhusreconvalescentin benutzt war, ohne dass es vorher desinficirt worden war. Nun aber kommt noch hinzu, dass Patientin nicht nur häufig unfreiwillige Urin- und Stuhlabgänge hatte, sondern auch häufig den Inhalt des Beckens ins Bett schüttete und dass sie dann wieder mit der linken gesunden Hand das beschmutzte Becken anfasste, um demselben bei der wegen fehlender Bauchpresse meist lange dauernden Defäcation eine für ihren Körper bequeme Lage zu geben. Durch alle diese Manipulationen war Patientin nicht blos am Rumpf und den Kleidern, sondern meist auch an den Händen und Fingern mit Koth beschmutzt, so dass es dem Wartepersonal trotz der grössten Sorgfalt nicht möglich war, für jede Mahlzeit die beschmutzten Finger von den Speisen, die Patientin genoss, fernzuhalten. So mag es immerhin denkbar sein, dass die in den Stühlen der Reconvalescenten noch vorhandenen Typhusbacillen durch Vermittelung vorzüglich der Becken, vielleicht aber auch der Thermometer, die makroskopisch zwar rein, in Wirklichkeit aber wohl nicht genügend desinficirt waren, in den Digestionstractus der Sell gelangt sind. Eine andere Möglichkeit der Infection war nicht aufzufinden. Die Reconvalescenten waren vor ihrer Verlegung gebadet und hatten vollständig reine Wäsche erhalten; ihr Zeug war im Desinfectionsofen desinficirt.

Weiter kommen wir zu der Betrachtung der Frage: Wann und durch Wen erfolgte in diesem Falle die Infection?

In Anbetracht der wenig sicher fixirten und wohl auch schwankenden Incubationszeit des Typhus überhaupt ist ein bestimmter Nachweis unmöglich. Die Uebertragung von der 5. Reconvalescentin ist wohl auszuschliessen, da sonst die Incubationszeit 1 Tag hätte betragen müssen. Gesetzt nun, es machte die Incubationszeit 14 Tage aus[1]), dann wäre die Uebertragung des Typhusgiftes auf die Sell am 18. August erfolgt, an einem Tage, wo die 3 ersten Reconvalescenten sich je am 15. fieberfreien und 31. Krankheitstage

" 15. " " 35. "

" 33. " " 46. "

1) Vgl. Quincke, Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte. 1875. Nr. 8.

Digitized by Google

befanden, während die 4. Reconvalescentin erst 2 Tage später verlegt wurde. Unter obiger Voraussetzung musste demnach die Infection der Sell durch eine Typhusreconvalescentin erfolgt sein, die sich frühestens am 15. fieberfreien, resp. 31. Krankheitstage befand. — In einem 2. Falle handelt es sich um ein 20jähriges Dienstmädchen Paukstädt.

Dieselbe war am 8. September 1884 wegen Syphilis ins Krankenhaus gekommen und musste sich einer Schmiercur unterwerfen. Doch erkrankte sie am Ende derselben unter allgemeinen Fiebererscheinungen, die sich bald auf einen Typhus zurückführen liessen. Die 1. Temperatursteigerung fällt auf den 30. October 1884. Der Verlauf des Typhus war ein schwerer, doch trat Ende der 5. Woche Entfieberung ein, so dass Patientin am 23. December 1884 geheilt entlassen werden konnte.

Vor ihrer Erkrankung hatte die Paukstädt ebenfalls wie die Sell in einem der 10 Betten fassenden Zimmer des Haupthauses gleichzeitig mit mehreren Typhusreconvalescenten gelegen. Von letzteren kommen in Betracht:

1. Mädchen Kähler, verlegt 22. Octbr., am 8. fieberfreien und 32. Krankheitstage.
2. Mädchen Schlüter, verlegt 13. October, am 6. fieberfreien und 38. Krankheitstage.
3. Mädchen Brüggen, verlegt 14. October, am 10. fieberfreien und 28. Krankheitstage.
4. Knabe Busch (7 Jahre), verlegt 9. October, am 7. fieberfreien und 30. Krankheitstage.
5. Mädchen Zarnedsky (5 Jahre), verlegt 9. October, am 6. fieberfreien und 38. Krankheitstage.

Es war also ebenfalls kein Reconvalescent vor dem 6. fieberfreien Tage ins Haupthaus verlegt. Keiner dieser Patienten überstand ein Recidiv.

Auch hier lässt sich zwischen den Typhusreconvalescenten und der frischen Typhuserkrankung ein Zusammenhang finden. Denn die Paukstädt hatte vor ihrer Erkrankung an Typhus als kräftiges Mädchen oft dort hülfreiche Hand angelegt, wo die Wärterin nicht sofort zur Stelle war. So hatte sie den Typhusreconvalescenten, besonders häufig aber den beiden zuletzt aufgeführten Kindern das Becken gereicht und dieses dann gereinigt. Auch gibt sie zu, sich nicht jedes Mal nach einer solchen Verrichtung die Hände gewaschen zu haben.

Rechnen wir auch hier als Incubationszeit 14 Tage an, so fiele die Infection auf den 16. October, zu einer Zeit, wo die Kähler noch nicht ins Haupthaus verlegt war, während

Digitized by Google

die Schlüter	am	9.	fieberfreien	und	21. Krankheitstage
die Brüggen	"	12.	"	"	30. "
Knabe Busch	"	14.	"	"	37. "
Mädchen Zarnedsky	"	13.	"	"	45. "

sich befanden. Die Uebertragung des Typhusgiftes auf die Paukstädt müsste demnach, wenn unsere Vermuthung richtig ist, von einer Reconvalescentin erfolgt sein, die sich wenigstens am 9. fieberfreien Krankheitstage befand. Wenn auch eine directe Uebertragung des Typhusgiftes von Person zu Person (d. h. mittelst Dejectionen) sicher nicht die Regel bildet, so ist hier doch mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die mit Typhusdejectionen beschmutzten Hände das Mittel zur Uebertragung der Typhusbacillen in den Digestionsapparat der Inficirten gewesen sind. Eine andere Möglichkeit der Uebertragung war auch hier durchaus nicht aufzufinden. Denn Patientin hatte während ihres Hospitalaufenthaltes vor ihrer Infection das Haupthaus nicht verlassen und war mit keinem anderen Typhuskranken als den oben aufgeführten Reconvalescenten in Berührung gekommen. Seit Jahren hatte im Haupthause kein Typhuskranker gelegen. Erkrankungen an Typhus im Hospitale selbst waren ausser den oben erwähnten Fällen in den letzten 3 Jahren nur 3 erfolgt, dies waren 2 Pflegeschwestern und 1 Wärterin, sämmtlich zu einer Zeit, wo sie ausschliesslich die Pflege in den Typhusbaracken zu besorgen hatten. Im Haupthause selbst ist weder vorher noch nachher ein Typhusfall vorgekommen.

Aehnliche Beobachtungen finden sich in der Literatur kaum, vielleicht wohl deshalb, weil in den betreffenden Fällen die häufigste Art der Uebertragung durch Trinkwasser nicht so vollständig ausgeschlossen werden konnte, wie in unseren Fällen. Nur Bockendahl schreibt im Generalbericht über das öffentliche Gesundheitswesen der Provinz Schleswig-Holstein für das Jahr 1876. Seite 40: „Ganz unerklärlich ist folgende Mittheilung des Kreisphysicus Dr. Hasselmann in Hadersleben, weil die Reinigung der Kleider des Kranken nicht verabsäumt war: Ein Kaufmannslehrling erkrankt bei seinem Lehrherrn an Typhus und macht denselben im Krankenhause durch, wird dann völlig genesen zu seinen Eltern entlassen. Bald nachher erkrankt, bis auf den Vater, die ganze Familie, ein Bruder stirbt."

Murchison[1]) führt zwar an, dass nach einigen Autoren die Uebertragung des Abdominaltyphus in einem „vorgerückten" Stadium

1) A treatise on the continued fevers of Great Britain. second. edition. p. 469.

Digitized by Google

der Krankheit am grössten sei, vermisst aber zwingende Beweise für diese Behauptung. Von der Reconvalescenz ist nichts erwähnt.

Liebermeister[1]) schreibt: „Die Spitalinfectionen beruhen nicht auf directer Uebertragung, sondern sie zeigen an, dass Infectionsherde innerhalb des Spitals bestehen". Doch gibt er Seite 61 die häufige Verbreitung des Typhus durch die mit den Dejectionen Kranker verunreinigten Betten und Leibwäsche zu (Wäscherinnen — Erkrankung der nächsten Angehörigen erfolgt meist zuerst — fast allemal weibliche Personen).

Wenn nun jene zwei oben erwähnten Fälle es sehr wahrscheinlich machen, dass die Dejectionen von Typhusreconvalescenten, welche schon 1—2 Wochen fieberfrei sind, noch infectiös wirken können, so liegt die Annahme sehr nahe, dass auch der Darm während der Geschwürsheilung im Reconvalescenzstadium noch Typhusbacillen beherbergen muss. Ob dieselben nur vom heilenden Geschwüre geliefert werden, oder ob sie von einem früheren Stadium des Typhus stammen und nur bis in die Reconvalescenz hinein beständige Fortpflanzung im Darminhalte stattgefunden hat, darüber ist wohl vorläufig keine Entscheidung zu treffen. Immerhin bleibt letztere Annahme nicht unwahrscheinlich.

Auch zur Erklärung der immer noch dunklen Pathogenese des Typhusrecidivs und der Typhusnachschübe wäre diese Annahme zu verwerthen. Da die Recidive in allen wesentlichen Beziehungen eine vollständige Uebereinstimmung mit dem gewöhnlichen Typhus zeigen und da namentlich die charakteristischen Veränderungen in den einzelnen Organen in gleicher Weise auftreten, so ist es nicht zweifelhaft, dass bei den Recidiven das gleiche Gift wirkt, wie bei der ersten Erkrankung. Aber woher dieses Gift, d. h. die Typhusbacillen, stammt, darüber sind die Ansichten noch getheilt.

Die Einen nehmen bei allen Recidiven eine neue Infection an; doch lässt sich diese Ansicht nicht in allen Fällen halten, wenn man nicht die Infection mit eigenen Dejectionen per os als neue Infection betrachten will. Andere (v. Ziemssen, Liebermeister) bestreiten bei den Recidiven für gewöhnlich eine erneute Infection, sondern machen dieselben noch von der ersten Infection abhängig. Man denkt sich da, dass irgendwo im Körper ein Theil des Giftes latent verweilt haben müsse, welches erst im Recidiv zur Entwicklung gelange. Als Grund hat man die von Gerhardt und v. Ziemssen gemachte Beobachtung angeführt, dass in einer Reihe von Fällen

1) v. Ziemssen, Handb. d. spec. Pathol. u. Therapie. 2. Aufl. II. Bd. S. 50.

Digitized by Google

die Milzanschwellung in der Zeit von der Entfieberung bis zum Rückfalle fortdauere oder jedenfalls doch nicht ganz schwinde. In wie weit Recidive auf Diätfehler folgen, darüber ist man ebenfalls noch verschiedener Ansicht. v. Ziemssen kann sich von dem Entstehen der Recidive durch einen Diätfehler nicht überzeugen. Sicherlich treten häufig Fälle auf, in denen derselbe sorgfältig vermieden ist; dennoch aber sind die Beobachtungen, wo sich im Anschluss an einen Diätfehler, namentlich nach reichlicher oder unpassender Nahrung, ein Recidiv einstellte, so häufig und so in die Augen fallend, dass man diesen Zusammenhang nicht leugnen darf. Nach Beobachtung an hiesiger Klinik sind die Recidive von einem Diätfehler weit häufiger abhängig, als durch das directe Krankenexamen zu eruiren ist, da die Patienten aus Furcht vor Bestrafung meist den Genuss unerlaubter Speisen verheimlichen. Dass diese Schädlichkeiten nur als Gelegenheitsursachen gelten können, ist selbstverständlich. Nehmen wir jedoch im Darme eines Reconvalescenten noch ein Vorhandensein, resp. Vermehrung der Typhusbacillen an, so ist der Gedanke nicht weit hergeholt, dass eine unpassende Nahrung in dem so vulnerablen Darme eines Typhusreconvalescenten entweder verheilende Geschwüre wieder wund macht und hier oder an dem noch nicht vom Typhusprocesse befallenen Theile des Follikelapparates den Bacillen neue Eingangspforten schafft, zu einer Zeit, wo der Organismus noch weniger widerstandsfähig gegen eine zweite Infection ist. Ohne diesen Diätfehler würden die Geschwüre verheilt und die Bacillen allmählich durch den Stuhl aus dem Darme entfernt worden sein. So mag es auch kommen, dass die Recidive meist innerhalb der ersten 14 Tage nach dem Erlöschen des Primärfiebers beginnen, weil wohl zu einer späteren Zeit die Bacillen nicht mehr im Darme vorhanden sind.

Aehnlich mag sich das Verhältniss bei den Nachschüben gestalten. Wenn nach leichten und mittelschweren Typhusfällen relativ häufiger Recidive als nach schweren Typhen folgen, so mag ein Grund der sein, dass Typhuskranke bei leichter Erkrankung auch leichter zur Begehung eines Diätfehlers neigen. —

Wenn wir uns nun auch die Art der Infection bei den Recidiven erklären könnten, so bleiben doch noch einige, wenn auch seltene, Fälle unklar, wo abermals eine Typhuserkrankung auftritt, nicht erst Monate und Jahre nach der primären Affection, sondern nur mehrere Wochen. Als Beleg folgender Fall:

Ein 22jähriger Mechaniker G. kam am 7. Krankheitstage des Typhus, am 23. August 1884 ins Krankenhaus. Am 20. September hat Patient

Digitized by Google

den 1. fieberfreien Tag, seine Entlassung erfolgt am 7. October, am 18. fieberfreien und 59. Krankheitstage. Am 20. October 1884 erfolgt wegen abermaliger Erkrankung an Typhus seine 2. Aufnahme ins Hospital. Patient befand sich am 4. Krankheitstage, trat am 17. Krankheitstage in die Reconvalescenz und konnte am 18. December 1884 geheilt entlassen werden.

Der Zeitraum zwischen 1. und 2. Erkrankung beträgt demnach 27 Tage. Soll man diesen Fall als Recidiv betrachten oder als eine neue Infection (Patient kehrte nach der ersten Entlassung in seine alte Wohnung zurück)? Beide Annahmen haben etwas gleich Auffallendes. Nach der ersten Annahme müssten noch mehrere Wochen nach der Entfieberung Typhusbacillen irgendwo im Organismus vorhanden gewesen sein. Eine zweite Infection zu Hause ist deshalb nicht leicht anzunehmen, weil sonst derartige 2. Erkrankungen häufiger zur Beobachtung kommen müssten.

III.

Ein specielles Interesse verdient noch der als Nr. 3 in obiger Tabelle aufgeführte Fall.

Die 29jährige Frau Br. kam am 5. October 1884, im 6. Schwangerschaftsmonat und am 5. Krankheitstage eines Typhus ins Hospital. Am 19. Krankheitstage (19. October) abortirte Patientin. Darnach 2tägiger Temperaturabfall, des Morgens sogar unter die Norm. Am 3. Tage nochmals eine Temperatursteigerung bis 38,5°, seitdem jedoch gleichmässig normale Temperatur, bis am 4. November 1884 sich ein 11tägiges Recidiv einstellte. — Heilung.

Der Fötus scheinbar erst kurz vor oder während der Geburt abgestorben. Seine Länge beträgt 30 cm. Kopf und Brust nicht geöffnet.

In der Bauchhöhle etwas blutige Flüssigkeit.

Die Leber ausserordentlich dunkelroth, blutreich, mit ausgebreiteten Sugillationen.

Die Milz anscheinend nicht vergrössert, ziemlich derb.

Im Darme keine Geschwüre, Follikelapparat anscheinend nicht verändert. Vielleicht die Mesenterialdrüsen etwas geschwollen.

Vom Leber- und Milzsafte dieses Fötus nun wurde, wie schon oben erwähnt, 5 Stunden nach der Geburt auf Nährgelatine geimpft. Es wurden 3 Reagirgläser voll Nährgelatine mit je 1 Tropfen des sehr blutreichen Lebersaftes vermischt und auf 3 grosse Glasplatten ausgegossen. Es entwickelten sich auf diesen Platten je 2, 4 und 4 einzelne Culturen, die sich sicher als Typhusculturen darstellten. Von 3 weiteren Gläsern mit Nährgelatine, welche durch eine geringe Spur von Gewebssaft (2 durch Leber-, 1 durch Milzsaft) mittelst Platinnadelstich inficirt waren, wurden die 2 durch Lebersaft inficirten leider durch Schimmelpilze vollständig verunreinigt, bevor andere Culturen zur Entwicklung kamen. (Am Tage

Digitized by Google

der Impfung sehr stürmisches Wetter); das mit Milzsaft versehene blieb vollständig steril.

In Deckgläschenpräparaten mit Milz- und Lebersaft und in Gewebsschnitten von Milz und Leber liessen sich keine Bacillen nachweisen.

Es geht aus Vorstehendem hervor, dass die specifischen Krankheitserreger des Typhus von der Mutter auf den Fötus übergegangen sind. Wenn die für den Typhus charakteristischen grob anatomischen Veränderungen bei dem Fötus sich nicht vorgefunden haben, so könnte dies entweder darauf beruhen, dass wegen der veränderten Eingangspforte der pathogenen Bacillen, wegen des directen Eindringens derselben in den Kreislauf auch ihre Vertheilung und Herdbildung eine andere ist, als wenn sie extrauterin durch Athmungs- oder Verdauungsapparat eindringen — oder (weniger wahrscheinlich) darauf, dass die verschiedenen Organe des Fötus dieser Invasion gegenüber anders reagiren, als die des fertigen Organismus. Jedenfalls ist der positive Erfolg der Culturen der sichere, aber bis jetzt auch einzigste Beweis, dass der Fötus an der typhösen Infection der Mutter theilnehmen kann. Erst weitere Beobachtungen werden zeigen müssen, ob diese Theilnahme die Regel, wie z. B. bei Variola, oder die Ausnahme, wie z. B. bei Tuberculose, bildet.

Es ist Thatsache, dass bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Variola überstanden, selbst dann die Schutzimpfung nicht gelingt, wenn diese Kinder kein charakteristisches Variolaexanthem zeigten. Weiter beobachtete Burckhardt[1]), dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft cutan oder subcutan vaccinirt oder revaccinirt worden waren, ebenfalls erfolglos mit Vaccine geimpft wurden. Beide Beobachtungen machen die Annahme wahrscheinlich, dass auch bei diesen Affectionen der Fötus intrauterin an der Infection durch Variola-, resp. Vaccinegift theilgenommen hat. Ob auch ein Kind, dessen Mutter während der Schwangerschaft Typhus überstand, extrauterin für eine Zeit lang eine gewisse Immunität gegen Typhusinfection besitzt, würde sich erst aus sehr vielen, besonders günstigen Beobachtungen entscheiden lassen. —

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Quincke meinen besten Dank aus für die gütigen Rathschläge, die er mir bei Anfertigung dieser Arbeit in reichem Maasse zu Theil werden liess.

1) Zur intrauterinen Vaccination. Deutsches Archiv für klinische Medicin. XXVIII. Bd. 3.

Digitized by Google

XXIV.

Zur Pathologie und Therapie des Lungenödems.

Von

Dr. Hermann Sahli,

Docent für innere Medicin in Bern.

Bekanntlich hat Welch[1]) im Jahre 1878 zum ersten Male eine auf Experimente gegründete Theorie für die Entstehung der bisher noch so räthselhaften Erscheinung des Lungenödems aufgestellt. Seine Erklärung geht dahin, dass es die isolirte Erlahmung des linken Ventrikels sei, welche das Lungenödem bei Weiterarbeiten des rechten Ventrikels durch die unter solchen Umständen eintretende Stauung im Lungenkreislauf zu Wege bringt. Sehr viel Bestechendes hat ja gewiss diese Theorie schon durch ihre ausserordentliche Einfachheit und das Lob darf ihr auch ihr Gegner nicht verkümmern, dass durch sie zum ersten Male die Pathologie des Lungenödems auf gerade und gangbare Wege einlenkte, dadurch, dass sie sich auf den sicheren Boden des pathologischen Experimentes begab.

Es sei mir gestattet, zunächst einige Andeutungen darüber zu machen, inwiefern eine richtige Auffassung der Pathologie des Lungenödems auch von praktischer Bedeutung werden kann. Erstlich muss man sich doch am Krankenbette die Frage vorlegen: Ist das terminale Lungenödem stets nur Begleiterscheinung des Todes, oder kann es auch Todesursache sein. Man wird zugeben, dass dies eine Frage von einschneidender Bedeutung für unser therapeutisches Handeln ist. Gegen eine blosse Begleiterscheinung wird man sich inactiv verhalten, gegen ein Ereigniss, welches zur Todesursache werden kann, wird man nach Kräften auf Abhülfe denken. Zweitens aber wird die Art der Therapie im gegebenen Fall ganz wesentlich sich nach der acceptirten Theorie richten. Ist die Ansicht von Welch, wonach das Lungenödem ein Stauungshydrops ist, richtig, so wird man nicht anstehen, durch eine kräftige Venäsection dagegen

1) Zur Pathologie des Lungenödems. Virchow's Archiv. LXXII. Bd. 1878.

Digitized by Google

anzukämpfen. Man entlastet ja dadurch den Lungenkreislauf in directester Weise. Schwieriger beantwortet sich der Anhänger der erwähnten Theorie die Frage, ob er in der bisher üblichen Weise gegen das Lungenödem mit Excitantien vorgehen soll oder nicht. Er kann ja allerdings hoffen, mittelst derselben den erlahmenden linken Ventrikel anzuspornen, allein liegt nicht gerade in der nothwendigerweise gleichzeitig erfolgenden Stimulation des rechten Ventrikels wieder eine gewisse Gefahr, so dass sich das Endresultat a priori gar nicht absehen lässt? In dieser Beziehung wird sich derjenige Arzt, welcher die ältere, neuerdings wieder von Jürgensen portirte Theorie annimmt, dass Lungenödem durch allgemeine Herzschwäche entstehe, völlig beruhigen. Für ihn ist die Indication, die Herzkraft zu heben, eine klare.

Ich möchte nun an dieser Stelle über die Resultate einer theils pathologisch-anatomischen, theils experimentellen Untersuchungsreihe über das Lungenödem berichten, welche ich vor 2 Jahren unter Leitung meines nun leider seither verstorbenen hochverehrten Lehrers Cohnheim in dem Leipziger pathologischen Institut begonnen und seitdem hier in Bern auf dem physiologischen Institut, dessen Hülfsmittel mir Herr Prof. Grützner gütigst zur Verfügung stellte, fortgesetzt habe.

Obschon die Arbeit zunächst blos von allgemein pathologischen Gesichtspunkten aus unternommen wurde, so ist sie doch auch für unseren therapeutischen Standpunkt gegenüber dem Lungenödem nicht völlig fruchtlos geblieben und eine Anzahl von therapeutischen Versuchen, die ich am Thiere ausgeführt habe, bieten, wie mir scheinen will, auch ein directes praktisches Interesse.

I. Die Pathologie des Lungenödems.

A. Experimentelle Thatsachen.

Zum Verständniss des Folgenden ist es nothwendig, dass ich etwas näher eingehe auf die schon erwähnten Versuche von Welch, obgleich ich annehme, dass dieselben, wenigstens zum Theil, bekannt sind.

Schon Friedländer[1]) hatte gezeigt, dass ein Kaninchen, welchem man die Aorte zwischen dem Herzen und dem Truncus anonymus zuklemmt oder unterbindet, nach kurzer Zeit unter heftigen Krämpfen stirbt und dass sich dann bei der Section stets hochgradiges Lungenödem vorfindet. Dass es sich hierbei um ein Stauungsödem handelt, darüber konnte wohl nie ein Zweifel obwalten. —

1) Untersuchungen über die Lungenentzündung. Berlin 1873.

Digitized by Google

Welch unternahm es, diese Erscheinung näher zu prüfen und zu untersuchen, ob sie nicht eine Deutung des pathologischen Lungenödems beim Menschen möglich mache. Er kam zunächst zu dem Resultate, dass es durchaus nicht einer Ausschaltung der ganzen Aortenstrombahn bedarf, um den Druck im Lungenkreislaufe so stark in die Höhe zu treiben, dass schliesslich eine seröse Transsudation in die Alveolen erfolgt. Es genügt vielmehr beim Kaninchen eine Unterbindung der Aorta descendens und dreier der zwischen ihr und dem Herzen abgehenden grossen Hauptarterien, um ganz regelmässig ein ausserordentlich starkes Lungenödem zu erzeugen, welches nicht etwa blos auf der Schnittfläche nachweisbar ist, sondern die Bronchen und selbst die Trachea mit sehr reichlicher blutigschaumiger Flüssigkeit erfüllt. [1]) Aber selbst wenn Welch von dem Aortenkreislauf zwei der grossen Ursprungsgefässe frei liess, erfolgte zuweilen ein allerdings geringeres Lungenödem.

Des Weiteren unternahm Welch Versuche über die Wirkung der Unterbindung von Lungenvenen, deren Ergebniss war, dass dadurch zwar Lungenödem erzeugt werden kann, dass aber die Hindernisse enorm sein, ja dass fast sämmtliche Lungenvenenäste verlegt werden müssen, bevor Oedem entsteht.

Aehnliche Resultate ergab, wie auch vorauszusetzen war, die partielle Zuklemmung des linken Vorhofs oder Ventrikels.

Endlich erhielt Welch bei Kaninchen auch dann Lungenödem, wenn er den linken Ventrikel so lange quetschte, bis er zu schlagen aufhörte, während der rechte Ventrikel weiter arbeitete. Es ist klar, dass ein solches „isolirtes Erlahmen" des linken Ventrikels vollkommen in Parallele zu setzen ist mit der Unterbindung der Aorta und ihrer Aeste.

Welch nahm keinen Anstand, diese Resultate in der schon oben mitgetheilten und ziemlich populär gewordenen Hypothese zu verwerthen, wonach das menschliche Lungenödem durch isolirtes Erlahmen des linken Ventrikels entsteht.

Es ist hier noch eine Arbeit von Siegmund Mayer in Prag [2])

1) Ich will schon hier bemerken, dass nur diese hohen Grade von Lungenödem der experimentellen Untersuchung zugänglich sind, da geringere Durchfeuchtungen stets dem Zweifel Raum lassen, dass sie innerhalb der Norm liegen. Es ist eine solche Beschränkung auch deswegen zweckmässig, weil bei dem, was man im klinischen Sinne als Lungenödem bezeichnet — und dies interessirt uns hier hauptsächlich — es sich stets um hochgradige, über allen Zweifel erhabene Transsudation handelt.

2) Sitzungsber. der k. k. Academie der Wissenschaften in Wien. III. Abth. Maiheft. 1878.

Digitized by Google

zu erwähnen, welche derjenigen von Welch in einem gewissen Sinne zur Ergänzung dienen sollte. Dieser Autor gibt an, dass bei Kaninchen auch nach blosser Unterbindung der zum Hirn aufsteigenden Gefässe, nämlich des die beiden Carotiden und die rechte Subclavia entsendenden Truncus anonymus und der linken Subclavia Lungenödem entstehe. Da aber das Lungenödem in diesem Fall bei curarisirten Thieren ausbleibt, so führte er dasselbe hier auf die infolge der Hirnanämie entstehende Contraction der Gefässmuskeln, auf die Krämpfe und die dyspnoische Athmung dieser Thiere und die hierdurch hervorgerufene Stauung zurück. Alle diese Erscheinungen fehlen nach S. Mayer beim curarisirten Thiere und darum bekommt dasselbe durch den nämlichen Eingriff kein Lungenödem, wie das nicht curarisirte. Diese Wirkungen der Hirnanämie möchte S. Mayer auch bei den Versuchen von Welch mehr berücksichtigt sehen, insofern, als sie auch da, wo die Aorta mit unterbunden wird, sehr wesentlich sein können, um das durch die Unterbindung dem Einfluss des linken Ventrikels entzogene Blut des grossen Kreislaufes nach dem rechten Herzen vorzuschieben, um dort dem rechten Ventrikel die zur Erzeugung von Lungenödem nöthige Blutmenge zur Verfügung zu stellen. Im Uebrigen bestätigte Mayer die Versuche von Welch.

In einer späteren Notiz gibt Siegmund Mayer noch an, gefunden zu haben, dass mangelhafte Sauerstoffzufuhr bei der Ratte in erster Linie auf das linke Herz lähmend wirke und dass daher die Vermuthung nahe liege, es sei bei dem terminalen Lungenödem die mangelhafte Lüftung des Blutes ein in Betracht kommendes ätiologisches Moment.

Die Arbeiten von Welch sowohl, als von Mayer haben von Jürgensen in seiner Bearbeitung der antiphlogistischen Heilmethoden in dem Ziemssen'schen Handbuche der allgemeinen Therapie (1878) eine zum Theil gerechtfertigte Kritik erfahren.

Als ich an das Studium der Pathologie des Lungenödems ging, machte ich zunächst die erwähnten Unterbindungsversuche am Kaninchen nach und zwar, was Welch unterlassen hatte, mit gleichzeitiger Druckmessung in Carotis und Arteria pulmonalis. Wo man die Unterbindungen ohne Messung des Druckes in der Pulmonalarterie vornehmen will, da ist es das allereinfachste, wenn man folgendermaassen operirt. Nachdem die Tracheotomie ausgeführt und die Canüle für die künstliche Respiration eingebunden worden ist, verlängert man den Hautschnitt weit über das Sternum nach unten und schält nun beiderseits die Muskeln von dem medianen Kamm des

Digitized by Google

Brustbeines los, was meist ohne Ligaturen geschehen kann. Dann trägt man die Crista mittelst einer flach aufgedrückten Cooper'schen Scheere in einem Schlage ab und spaltet entweder auf der Hohlsonde oder mittelst einer geknöpften Scheere das Sternum von oben her genau in der Mittellinie. Wenn man die letztere nicht verlässt, so ist die Blutung gering. Nun werden die beiden Hälften des Sternums durch Haken und Gewichte auseinandergezogen und in dem sich dabei öffnenden Mediastinum kann man ohne Verletzung der Pleuren unter stumpfer Präparation durch das mediastinale Fettlager ziemlich leicht zu den grossen Gefässstämmen sich den Weg bahnen. Für den Fall, dass man wider Erwarten doch die eine oder beide Pleuren verletzen sollte, ist es wichtig, nun sofort die künstliche Athmung einleiten zu können. Noch wünschenswerther aber ist dies, wenn man — und das ist stets nöthig, wenn man den Druck in der Lungenarterie messen will — von der linken Brusthöhle aus die grossen Gefässe in Angriff nimmt. Am leichtesten gelingt es dann gewöhnlich, die mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Cantile in den unteren Ast der linken Arteria pulmonalis einzuführen. Ist ein anderer Ast besser zugänglich, so wählt man natürlich diesen. Das Einführen der Cantile in einen Ast der Lungenarterie ist bei Kaninchen gar nicht leicht, besonders wenn man nicht ganz grosse Thiere benutzen kann. Mancher Versuch scheiterte daran, dass im letzten Moment, wo man den Knoten um den Pulmonalisast schlingen wollte, durch eine unvorhergesehene Bewegung des Thieres die äusserst dünne Arterienwand einriss. Das Thier braucht deswegen bei raschem Eingreifen nicht zu verbluten, allein die Druckmessung in der Arteria pulmonalis wurde doch dadurch häufig vereitelt. Will man das Herz der Besichtigung zugänglich machen, so gelingt dies von der linken Pleurahöhle aus natürlich sehr leicht durch Eröffnung des Pericards, man vermag aber auch von oben her das Brustbein so weit zu spalten, dass man den Herzbeutel breit eröffnen kann. Bei Hunden verfährt man ähnlich, nur habe ich hier immer die Präparation von der linken Brusthöhle aus vorgenommen, da dies bequemer ist. Für Kaninchen genügt bei der Anlage des Thoraxfensters zur Stillung der Blutung Umstechung der Rippen und intercostalen Weichtheile auf der lateralen Seite, beim Hunde, wo die Blutung sonst erheblich werden könnte, müssen sowohl lateraler als medialer Rippenstumpf umstochen werden. Am vortheilhaftesten fand ich es, wenn man das herausgenommene Stück der Thoraxwand nicht völlig aus dem Fenster lostrennt, sondern es auf der einen Seite wie an einem Charniere durch die Weichtheile mit der Brustwand in

Digitized by Google

Verbindung lässt. Dies hat den Vortheil, dass man bei längerer Dauer der Versuche die Oeffnung im Thorax wieder verschliessen und so die dem Herzen sonst gefährlich werdende Abkühlung vermindern kann. Zu demselben Zweck wurde stets warme physiologische Kochsalzlösung zur Irrigation der Pleurahöhle bereit gehalten und der Operationsraum gut geheizt. Die Kaninchenversuche wurden an nicht narkotisirten Thieren vorgenommen, die Hunde erhielten Curare und meist auch Morphium. Zu den kymographischen Aufzeichnungen benutzte ich ein Prager Kymographion mit ca. 3 Meter langem berussten Papier ohne Ende. Es ist misslich, dass sich die gewonnenen Curven in der vorliegenden Arbeit wegen ihres grossen Umfanges nicht reproduciren liessen. Ich verweise daher jeweilen ausser auf die Nummern der hinten im Auszuge mitgetheilten Versuchsprotokolle auch auf die Nummern der betreffenden Curven, welche bei mir eingesehen werden können.

Ich fand zunächst wie Welch, dass ein Kaninchen, dem man den Stamm der Aorta zubindet, absolut constant mit hochgradigem Lungenödem zu Grunde geht. Der linke Vorhof und Ventrikel, sowie der diesseits der Unterbindungsstelle liegende Theil des Truncus aortae schwellen mächtig an, der linke Vorhof legt sich wie eine prall gefüllte Blase weit über den linken Ventrikel herab, er fühlt sich in Systole und Diastole wie ein gespanntes Wasserkissen an. Auch das rechte Herz bietet die Zeichen von Stauung dar, doch ist dieselbe hier bei Weitem nicht so ausgesprochen. Namentlich ist in dem Aussehen des linken und des rechten Vorhofes ein beträchtlicher Unterschied. In beiden Vorhöfen, auch in dem linken, nimmt das deutlich durchschimmernde Blut immer mehr eine cyanotische Färbung an. Eine Differenz in der Färbung des Blutes in den beiden Vorhöfen pflegt aber, wenn man die künstliche Athmung bis zu Ende andauern lässt, immer vorhanden zu sein, da, wie wir auch noch aus anderen Beobachtungen sehen werden, die künstliche Athmung trotz vorhandenem hochgradigen Lungenödem immer noch ihren Einfluss auf die Blutlüftung, wenn auch in beschränktem Maasse, geltend zu machen vermag. Bei künstlicher Athmung kann daher ein solches Kaninchen, beziehungsweise das Herz desselben, mit zugebundenem Aortastamm noch eine halbe Stunde und länger leben. Fehlt aber die künstliche Athmung, so stirbt das Herz nach Zubinden der Aorta binnen weniger Minuten an Erstickung, welche natürlich mehr durch die infolge der Unterbrechung des grossen Kreislaufes eintretende Lähmung der Respirationsmuskeln als durch das starke Lungenödem verschuldet ist.

Digitized by Google

Genau gleich verhält sich die Sache, wenn man nicht den Stamm der Aorta, sondern die Aorta descendens, sammt dreien ihrer Hauptäste, also entweder beiden Subclaviae und einer Carotis, oder beiden Carotiden und einer Subclavia unterbindet.

Von Welch wurden bei seinen Kaninchenversuchen nur die Druckveränderungen auf Seite der Körperarterien gemessen. Ich habe mehrere gut gelungene Curven von Kaninchen erhalten, welche den Einfluss des Verschlusses des Aortensystems sowohl für den grossen als für den kleinen Kreislauf deutlich illustriren.

Es ergibt sich z. B. aus einer derselben (Curve 29, Versuch 43), dass nach Verschluss des Aortenstammes bei künstlicher Athmung das Herz noch ca. ½ Stunde lang unter gesteigertem, dann ganz allmählich absinkenden Drucke weiter arbeitete. Lungenödem wurde durch Resection eines Stückes Lunge schon ca. 7 Minuten nach dem Eingriff deutlich constatirt. Es geht daraus hervor, dass künstliche Athmung trotz vorhandenem Lungenödem noch lange Zeit das Blut genügend lüftet, um die Herzaction zu erhalten. Denn das Herz eines Warmblüters stirbt ja durch Erstickung sehr rasch ab. Die Versuche 45 und 46 (Curve 31 und 32) geben Aufschluss, wie sich dabei der Druck in der Arteria pulmonalis verhielt. In beiden Fällen stieg derselbe mit Verschluss des Körperkreislaufes auf etwa das Doppelte.

Nach einigen weiteren Versuchen, welche ich bei Kaninchen über Zubindung blos der zum Gehirn führenden Arterienstämme vornahm, muss ich die Wichtigkeit, welche Mayer der acuten Hirnanämie durch die Veranlassung motorischer und vasomotorischer Krampferscheinungen beilegt, beträchtlich reduciren. Nicht nur constatirte ich bei wiederholter Prüfung nach Ausführung des Mayerschen Versuches (Unterbindung des Truncus anonymus und der linken Subclavia) kein Lungenödem, wenigstens kein irgendwie erhebliches (Versuch 3 und 4) — und nur die starken Grade des Lungenödems können, wie schon gesagt, in Betracht kommen —, sondern in einem sehr wohlgelungenen Versuche (46, Curve 32) wies die manometrische Messung auch nicht die geringste Zunahme des Druckes in der Lungenarterie infolge jenes Eingriffes nach. Dass das Ausbleiben der pulmonalen Drucksteigerung hier nicht etwa auf Herzschwäche beruht, geht daraus hervor, dass die Unterbindung der Aorta nachher die gewöhnliche Wirkung hatte, wie es auf der nämlichen Curve ebenfalls verzeichnet steht.

Welch hatte seine Versuche in erster Linie an Kaninchen angestellt. Ich unterliess es bisher zur Vereinfachung der Darstellung

Digitized by Google

anzugeben, dass derselbe ausserdem auch an Hunden experimentirte. Er glaubte dabei zu dem Resultate zu kommen, dass sich der Hund in allen wesentlichen Punkten für die Erzeugung von Lungenödem dem Kaninchen gleich verhielt. Wenn man aber die Versuche, die Welch am Hunde ausgeführt hat, genauer verfolgt, so wird man sich darüber wundern, dass Welch sich zu diesem Schlusse berechtigt glaubt. Er hat nämlich in Wirklichkeit nur bei 2 Hunden, das eine Mal durch Unterbindung des Aortenstammes, das andere Mal durch Unterbindung des grössten Theiles der Lungenvenen Lungenödem erzeugt. Unter dem Eindrucke des sehr schönen und constanten Gelingens der Kaninchenversuche geht aber Welch etwas rasch über die Misserfolge und die Kleinheit der Zahl der Versuche beim Hunde hinweg und legt sich die Sache zurecht, ohne an eine wesentliche Differenz zwischen Kaninchen und Hund zu glauben. Allerdings gibt auch Welch zu, dass das Kaninchen leichter Lungenödem bekommt als der Hund.

Ich unternahm es nun, die Versuche auch beim Hunde nachzumachen. Ziemlich überrascht war ich, gleich bei den ersten Experimenten negative Resultate zu verzeichnen (Versuch 1 und 5, Curve 1). Aus Curve 1, Versuch 5 ist zu entnehmen, dass nach Verschluss des gesammten Aortenkreislaufes, mit Ausnahme der Coronararterien, der Druck im Lungenkreislauf nur eine höchst unbedeutende Steigerung erfährt. Dem entsprechend fand sich denn auch weder die bekannte pralle Füllung des linken Vorhofs, noch auch bei der Section eine Spur von Lungenödem. Sehr interessant ist es, zu sehen, wie in diesem Falle unter künstlicher Respiration das Herz noch volle 2 Stunden weiter schlägt und wie die beiden Ventrikel vollkommen gleichzeitig erlahmen, was sich aus dem gleichzeitigen Heruntergehen des Druckes in der Arteria pulmonalis und in der durch die endständige Manometercanüle verschlossenen Carotis mit Sicherheit ergibt.

Noch mehrere Versuche, die ich in ähnlicher Weise anstellte, ergaben ebenfalls negative Resultate.

Um über die Ursache davon ins Klare zu kommen, machte ich bei einem Hunde unter gleichzeitiger Druckmessung in der Lungenarterie Versuche über die Wirkung einer temporären Compression der Aorta im Vergleich zu einer temporären Zuklemmung des linken Vorhofs. In der That zeigte sich hier der Unterschied, dass der Pulmonalisdruck erheblich stärker in die Höhe ging bei Vorhofscompression als bei temporärem Verschluss der Aorta. Unter Benutzung dieses Fingerzeiges, gelang es mir zweimal durch andauernde

Digitized by Google

partielle Compression des linken Vorhofs mittelst einer federnden Pincette beim Hunde eine sehr lang anhaltende starke Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis mit consecutivem starken Lungenödem zu erzeugen. Diese Verhältnisse werden illustrirt durch Curve 12 (Versuch 21).

Damit hoffte ich nun schon den Punkt, auf den es ankam, gefunden zu haben. Dass die Ursache des Gelingens des Versuches in diesem Falle nicht der gleichzeitige Verschluss des sich dem arteriellen Blut in den Coronararterien öffnenden Strombettes sein konnte, ging daraus hervor, dass der Verschluss des Vorhofs kein vollständiger war. Es folgte dies daraus, dass das Herz noch so lange nach der Abklemmung weiter schlug, denn, wenn die Coronararterien kein Blut mehr erhalten, steht dasselbe binnen Kurzem still. Ausserdem ergab auch die directe Besichtigung post mortem, dass noch ein ziemliches Lumen des Vorhofs von der Zuklemmung verschont blieb. Da es also nicht die Vollständigkeit des Abschlusses sein konnte, welche in diesen Versuchen im Gegensatz zu den früheren, wo die Aorta unterbunden wurde, das Zustandekommen von Lungenödem ermöglichte, so war ich geneigt, das Wesentliche hier vielmehr nur darin zu suchen, dass dem sich stauenden Lungenblut durch die Compression des sonst so dehnbaren Vorhofs ein grosser Theil des Raumes weggenommen wurde, in welchem es sich ohne wesentliche Drucksteigerung ansammeln konnte.

Allein mehrfache Wiederholung des Versuches zeigte sehr bald, dass beim Hunde auch unter scheinbar gleichen Bedingungen weder Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis, noch Lungenödem constant eintritt. Es musste also sicher noch etwas Anderes dabei im Spiele sein, was gleichzeitig auch vielleicht den Unterschied von Hund und Kaninchen bedingt. Dass der Unterschied nicht etwa nur in der stärkeren Durchlässigkeit der Gefässe beim Kaninchen besteht, dafür lieferte die beim Kaninchen regelmässig eintretende, beim Hunde dagegen viel geringere und weniger constante Drucksteigerung im Lungenkreislauf den deutlichsten Beweis.

Es lag also ziemlich nahe, zu vermuthen, dass beim Hunde das häufige Fehlen einer erheblichen Drucksteigerung durch Aortenverschluss sowohl, als durch Compression des linken Vorhofs davon herrührt, dass es an den nöthigen Kräften fehlt, welche das Blut aus dem grossen Kreislauf in den kleinen vorschieben. War daran vielleicht im Sinne von Mayer die Curarenarkose und das dadurch bedingte Nichteintreten der auf der Hirnanämie beruhenden Krämpfe schuld? Es wäre nämlich eine derartige Begünstigung des Ein-

Digitized by Google

trittes von Lungenödem möglich, trotzdem ich mich oben nach meinen Versuchen in Betreff des Zustandekommens von Lungenödem blos durch Hirnanämie und Vasomotorenkrampf zu Mayer in schroffen Gegensatz gestellt habe.

Ich suchte nun zunächst solche accessorische Triebkräfte mit Beibehaltung der mir sonst so bequemen Curarenarkose künstlich zu schaffen. Es geschah dies durch Injectionen von Strychnin, welche bekanntlich heftigen Krampf der Vasomotoren zu erzeugen pflegen und dies, wie der Erfolg lehrte, auch noch an mässig curarisirten Thieren zu thun im Stande sind. Das Resultat dieser Versuche war, dass es allerdings gelang, durch Injection von Strychnin dem rechten Ventrikel mehr Blut aus dem Körperkreislauf zuzuschieben und so den Erfolg der Aortenzubindung auf den Pulmonalisdruck beim Hunde sehr erheblich zu steigern, dass aber nichtsdestoweniger kein Lungenödem daraus resultirte (Versuch 11, Curve 7). Und dennoch war hier der absolute Druck in der Pulmonalis während ziemlich langer Zeit absolut ebenso hoch wie bei den starkes Oedem erzeugenden Kaninchenversuchen.

Dass wirklich zum Zustandekommen von erheblicher Drucksteigerung im kleinen Kreislauf der Blutzufluss zum rechten Herzen ein sehr wesentlicher Factor ist, beweist ausserdem auch ein Versuch (Versuch 7, Curve 3), in welchem es auf einem anderen Wege gelang, beim Hunde unter hochgradiger Drucksteigerung im kleinen Kreislauf Lungenödem nach Zubindung des Aortenstammes zu erzeugen. Es geschah dies dadurch, dass vor dem operativen Eingriff dem Thier durch eine Transfusion von Kochsalzlösung hydrämische Plethora erzeugt wurde. Dass nicht blos die Hydrämie als solche dadurch, dass sie vielleicht das Durchtreten von Serum durch die Lungencapillaren erleichterte, sondern dass vielmehr die Plethora, d. h. die stärkere Füllung des Venensystems und des rechten Herzens hier ausschlaggebend war, das beweist evident das Verhalten des Pulmonalisdruckes, der auch hier, wie bei der Strychnininjection, bedeutend höher stieg als ohne diese Eingriffe. Es soll damit nicht etwa gesagt sein, dass nicht die wässrige Beschaffenheit des Blutes die seröse Transsudation erleichterte. Noch prägnanter war ein Fall, wo, ohne dass jenseits des kleinen Kreislaufes irgend ein Hinderniss geschaffen war, ein Versuchshund durch eine allzu starke venöse Transfusion physiologischer Kochsalzlösung unter Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis Lungenödem bekam (Versuch 38). Aehnliche Erfahrungen machten gelegentlich Cohnheim und Lichtheim bei ihren Versuchen über hydrämische Plethora. Dass nun

Digitized by Google

insbesondere auch der Eintritt von Dyspnoe und von Krämpfen in dem von Mayer angegebenen Sinne für das Zustandekommen des Lungenödems günstig wirkt, das zeigte mir eine gelegentliche Beobachtung in einem nachher leider durch plötzlichen Herzstillstand verunglückten Versuch. Der Hund war nicht curarisirt und es traten deshalb im Moment, wo die Aorta verschlossen wurde, heftige Krämpfe und dyspnoetische Athembewegungen auf. In diesem Moment ging auch der Druck in der Arteria pulmonalis sehr stark, aber allerdings wegen eintretender Herzschwäche nur sehr vorübergehend in die Höhe, wohl deshalb, weil dem rechten Herzen reichlich Blut zugeführt wurde (Versuch 20, Curve 11).

Insofern also muss ich Mayer Gerechtigkeit widerfahren lassen, als ich zugebe, dass Krämpfe und Vasoconstrictorenwirkung etc., d. h. diejenigen Momente, welche das Blut aus dem grossen Kreislauf nach dem rechten Herzen vorzuschieben geeignet sind, wesentlich mitwirken können zum Gelingen der Unterbindungsversuche. Dass sie aber an und für sich selbst beim Kaninchen weder Drucksteigerung im Lungenkreislauf, noch Lungenödem machen, habe ich schon früher auseinandergesetzt.

Ausser darin, dass beim Hunde die besprochenen accessorischen Triebkräfte aus dem einen oder dem anderen Grunde nicht genügend in Wirksamkeit treten, könnte aber die Ursache des Ausbleibens von Lungenödem nach Aortenzubindung auch darin liegen, dass die natürlich nicht verschlossenen Coronararterien beim Hunde vermöge ihrer Dimensionen einen verhältnissmässig besseren Abfluss gewähren als beim Kaninchen. Obschon diese Annahme a priori nicht sehr viel Wahrscheinlichkeit hat, so sollte sie doch geprüft werden. Es geschah dies dadurch, dass ich ausser dem Truncus anonymus auch noch die Arteriae coronariae verschloss, indem ich eine sehr feine, mit einer Glasröhre verbundene Gummiblase durch eine Carotis in die Aorta bis zu den Klappen vorschob und sie dann bis zum völligen Verschluss des Aortenlumens mit physiologischer Kochsalzlösung aufblähte. Physiologische Kochsalzlösung wurde natürlich deshalb gewählt, um für den Fall des Platzens der Blase Schaden zu verhüten. Allein Lungenödem war auch auf diese Weise nicht zu erzeugen. Die Herzaction wurde durch den Abschluss des Blutes von den Coronararterien augenblicklich so schlecht, dass die Gummiblase entleert werden musste. [1])

1) Es war interessant zu sehen, dass, wenn man in dieser Weise den Coronarkreislauf von der Aorta aus unterbrach, nicht die nämlichen Erscheinungen sich einstellten, wie sie Cohnheim und Schulthess-Rechberger nach Ligatur

Digitized by Google

Ein stärkeres Hinderniss als der Verschluss der Aorta ascendens liess sich also durch Miteinbeziehung der Coronarterien aus den angeführten Gründen dem Herzen nicht bereiten. Liegt aber nicht die Frage sehr nahe, dass, da ja nach den oben angeführten Versuchen die Blutzufuhr zum rechten Herzen eine ebenso wesentliche Bedingung ist, wie die Versperrung des arteriellen Strombettes, dass, sage ich, in den Versuchen, in welchen die Aorta ohne Erfolg unterbunden wurde, nicht etwa zu wenig, sondern zu viel geschehen ist? Das heisst: Kam es vielleicht nur deswegen beim Hunde nicht zu Lungenödem, weil bei der mangelnden Triebkraft das Herz von der venösen Seite her nicht Blut genug erhielt und liess sich nicht vielleicht diesem Uebelstand dadurch abhelfen, dass man die Aorta nicht unterband, sondern blos stenosirte? Wenn dies sich so verhielte, so wäre damit der Hypothese von Welch eine sehr erhebliche Schwierigkeit aus dem Wege geräumt, die Schwierigkeit nämlich, sich vorzustellen, dass der linke Ventrikel vollständig erlahmt, während der rechte, welcher sonst unseres Wissens dem linken ziemlich genau in seiner Thätigkeit folgt, ungestört weiter arbeitet. Wäre eine blosse Verengerung der Aorta wirksamer zur Erzeugung von Lungenödem, so könnten wir annehmen, dass ein blosse Schwächung des linken Ventrikels, die ja als pathologisches Vorkommniss eher denkbar ist als eine vollständige Lähmung, für das Zustandekommen von Lungen-

---

der Arteriae coronariae beschrieben haben. Diese Autoren wiesen nach, dass das Herz nach jenem Eingriff eine kurze Zeit vollkommen unverändert weiter schlägt, um dann plötzlich, ohne vorher schwach zu werden, unter eigenthümlichen flimmernden Bewegungen unwiederbringlich still zu stehen. Dies trat in dem allerdings alleinstehenden Versuch, den ich in der erwähnten Weise ausgeführt habe, nicht ein, sondern die Herzaction begann sofort nach der Aufblähung der Gummiblase langsam und unregelmässig zu werden. Es weist dies auf in ihrer Wirkung noch nicht aufgeklärte Verschiedenheiten in meinen und in den Versuchsbedingungen jener Autoren hin. Vielleicht dürfte der Unterschied darin bestehen, dass bei meinem Versuche das seiner Blutzufuhr beraubte Herz nun auch gleichzeitig noch gegen einen absolut unüberwindlichen Widerstand zu kämpfen hat. Ebenso möglich aber erscheint es mir, dass bei den Cohnheim-Schulthess'schen Versuchen es gar nicht die Blutabsperrung ist, welche die eigenthümlichen, von den Autoren als Wirkung der Ansammlung eines Herzgiftes aufgefasste Erscheinungsfolge erzeugt, sondern dass die Unterbindungen der Coronaräste durch gleichzeitige nervöse Läsionen wirken. Man vergleiche in dieser Hinsicht nur die neuen Funde von Kronecker. Dafür, dass es nicht nur die Blutabsperrung ist, welche bei Cohnheim und Schulthess den Herzstillstand bedingt, spricht unter Anderem der Umstand, dass die Unterbindung kleinerer Coronaräste genau gleich wirkt wie Unterbindung der grösseren. Es sind dies übrigens Fragen, die, falls sie nur erst einmal aufgeworfen werden, nicht schwer zu beantworten sein dürften.

Digitized by Google

ödem beim Menschen sogar das Wirksamere ist. Bei den Versuchen mit partieller Vorhofszuklemmung war es ja auch nicht unzweifelhaft entschieden, ob wirklich, wie wir bis jetzt der Einfachheit wegen annahmen, die hierbei stärkere Raumbeschränkung für das sich stauende Blut, oder ob das Fortbestehen des Körperkreislaufes durch das nicht verschlossene Vorhofslumen ausschlaggebend für das Gelingen war.

Ich unternahm daher beim Hunde derartige Versuche über blosse Stenosirung der Aorta. Es ist leicht begreiflich, dass, falls es sich verhält, wie ich vermuthete, jedenfalls der Grad der Verengerung genau abgepasst werden muss. Handelt es sich doch darum, einerseits ein erhebliches Hinderniss für den Abfluss des Blutes zu setzen, andererseits aber doch noch das zur Erzeugung von Lungenödem nöthige Blut durch den grossen Kreislauf ins rechte Herz fliessen zu lassen. Das einzige Mittel, um hierfür einen Anhaltspunkt zu bekommen, war die Vornahme einer successiven, stärker werdenden Verengerung der Aorta unter gleichzeitiger Druckmessung in der Arteria pulmonalis.

Es ist durch Cohnheim'sche Versuche bekannt, dass mässige Stenosirung der Aorta weder ein Absinken des arteriellen Druckes, noch eine Stauung im Herzen oder den Venen erzeugt, einfach weil das gesunde Herz im Stande ist, selbst hochgradig gesteigerte Widerstände mit Leichtigkeit zu überwinden. Dass hier die Regulation nicht nur auf dem Wege der vasomotorischen Einflüsse geschieht, sondern durch gesteigerte Herzarbeit, das hat ja Cohnheim durch gleichzeitige Druckmessung im linken Herzen und in der Carotis schlagend bewiesen.

Die Versuche, welche den Einfluss der Stenosirung der Aorta ermitteln sollten, wurden beim Hunde in der Weise ausgeführt, dass, nach Einführung der Manometercanülen in die Arteria pulmonalis und carotis oder femoralis, vom linken Herzohr aus auch eine Glasröhre mit seitlicher Oeffnung in den linken Ventrikel durch das Mitralostium hindurch vorgeschoben wurde. Von allen diesen Localitäten wurden simultane Druckcurven auf zwei endlosen Papierrollen aufgenommen. Die successiv stärkere Verengerung der Aorta geschah durch einen um dieselbe gelegten, in einen Schlingenschnürer gefassten glatten Metalldraht. Der eigens dazu construirte Schlingenschnürer zeichnete sich dadurch aus, dass sich sein Zug mittelst einer Schraube ausserordentlich fein graduiren liess.

Als erstes Resultat ergab sich, dass die Durchführung der Glascanüle zwischen den Segeln der Mitralklappe die letztere keineswegs

Digitized by Google

insufficient macht. Denn wäre dies der Fall, so müsste der Druck in der Pulmonalis ansteigen, sobald man die Aorta stenosirt. In Wirklichkeit geschieht dies aber nicht.

Verschiedene Versuche zeigten, dass man die Stenosirung der Aorta beim Hunde ziemlich weit treiben kann, ohne dass der Pulmonalisdruck dadurch beeinflusst wird. Es wäre dies das erste Stadium der Verengerung, in welchem auch der Druck in den peripheren Arterien entsprechend älteren Cohnheim'schen Versuchen constant bleibt. Hier überwindet eben der linke Ventrikel das Hinderniss vollständig und der rechte Ventrikel hat dabei gar keine Mehrarbeit. Constant können der periphere Arteriendruck sowohl, als der Druck in der Arteria pulmonalis selbst dann bleiben, wenn die einzelnen Pulse in der Arteria femoralis infolge des grossen Widerstandes an der Stenose sich kaum mehr oder gar nicht mehr ausdrücken, sondern die Druckcurve der Femoralis in eine gerade Linie übergeht (Curve 14, Versuch 23).[1])

Verengert man die Aorta aber weiter, so kommt ein Moment, wo der periphere Arteriendruck mit jeder stärkeren Drehung der Schraube um eine Staffel tiefer sinkt. Man sollte glauben, dass nun der Moment gekommen sei, wo der linke Ventrikel das Hinderniss nicht mehr zu bewältigen vermag und wo infolge dessen im kleinen Kreislauf sich hochgradige Stauung und Drucksteigerung einstellen müsse. Allein dem ist durchaus nicht immer so. Ich besitze eine Curve (13, Versuch 22), wo der arterielle Druck schon herunterging und doch der Pulmonalisdruck noch nicht im Allergeringsten gesteigert wurde.

Man kann vielleicht diese auffallende Erscheinung in der Weise deuten, dass man annimmt, die Störung im grossen Kreislauf regulire sich so, dass der Tonus der Vasomotoren sich vermindert, damit bei dem schon in der Stenose gebotenen grossen Widerstande überhaupt der linke Ventrikel noch einen Körperkreislauf erzielen kann. Dieser Kreislauf fände dann mit vermindertem Initialdruck, aber wegen der Erweiterung der kleinen Körpergefässe im Uebrigen, namentlich betreffend die Einflussgeschwindigkeit ins rechte Herz, normal statt, so dass auch der Pulmonalkreislauf dadurch nicht alterirt würde. In Wirklichkeit verhielte sich also die Sache hier so, dass trotz dem Absinken des peripheren Arteriendruckes das Herz, dank der Beihülfe von Vasodilation, noch seine Aufgabe erfüllt und

1) Verhältnisse, wie bei der pathologischen Aortenstenose mit exquisitem, kaum mehr fühlbaren Pulsus tardus.

Digitized by Google

dass der periphere Arteriendruck nicht deshalb absinkt, weil der linke Ventrikel sich nicht vollständig entleert, sondern weil das periphere Strombett sich zur Compensation der Stenose erweitert. Die Thatsache, dass verminderte Blutzufuhr zum Gehirn nicht vasodilatorisch, sondern vasoconstrictorisch auf die den Blutdruck hauptsächlich regulirenden Gefässe wirkt, beweist nichts gegen diese Erklärung. Denn vielleicht wird bei unserem Versuche der vasodilatorische Einfluss gar nicht vom Hirn, sondern z. B. von dem sich sonst überfüllenden Herzen her ausgelöst.

Eine andere Erklärung der eigenthümlichen Erscheinung wäre es, anzunehmen, dass wirklich das Absinken des peripheren Arteriendruckes eine Folge davon ist, dass das linke Herz nicht im Stande ist, die peripheren Arterien normal zu füllen, dass aber die Störung für den Lungenkreislauf dadurch ausgeglichen wird, dass der rechte Ventrikel seine Arbeitsgrösse reducirt. Er kann dies um so leichter, als unter dem verminderten Arteriendruck die Blutzufuhr zum rechten Herzen nicht mehr das normale Maass erreicht. Experimentell wäre die Entscheidung zwischen diesen beiden Erklärungen nicht sehr schwer zu treffen, ich habe aber speciell darauf gerichtete Versuche nicht angestellt.

Jedenfalls aber bieten diese Versuche ein interessantes Analogon zu den Lichtheim'schen Versuchen über die Störungen des Lungenkreislaufes und ihren Einfluss auf den Blutdruck in den Körperarterien. [1]) Wie dieser Autor zeigte, dass der Druck in den Körperarterien in hohem Maasse unabhängig ist von Störungen des Lungenkreislaufes, so zeigen Experimente wie die erwähnten umgekehrt, in wie überraschender Weise Störungen im grossen Kreislaufe existiren können, ohne dass sich dies auf den Lungenkreislauf überträgt.

Allein bei weitergehender Verengerung der Aorta kommt dann schliesslich doch ein Moment, wo auch das beste Herz den Schwierigkeiten der Verhältnisse nicht mehr gewachsen ist und wo bei rapidem Sinken des peripheren Arteriendruckes weder der eine, noch der andere der vorhin supponirten Regulationsmechanismen helfend einzugreifen vermag. Bei einem gewissen Grade der Stenosirung geht der Druck in der Carotis oder Femoralis plötzlich stark herunter und in dem nämlichen Momente nun steigt allerdings auch beim Hunde der Druck in der Lungenarterie plötzlich an — allein nicht mehr und nicht weniger als bei completem Verschluss der Aorta,

1) Die Störungen des Lungenkreislaufes und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Berlin 1876.

Digitized by Google

und Lungenödem wurde auch hier nicht beobachtet (Versuch 24, Curve 15).

Ganz entsprechend waren die Resultate zweier Hundeversuche (Versuche 27 und 28, Curven 18 und 19), die in ähnlicher Weise ausgeführt wurden und die sich von dem eben erwähnten nur dadurch unterscheiden, dass statt des Druckes in der Arteria pulmonalis der Druck im rechten Ventrikel vermittelst einer von der rechten Vena jugularis aus eingeführten Glasröhre als Simultancurve zu den Curven des linksseitigen Ventrikel- und Femoralisdruckes aufgenommen wurde. Die Absicht in diesen Versuchen war es, zu studiren, ob nicht, wenn das Hinderniss in der Aorta einen gewissen Grad erreichte, der ohne Beihülfe des rechten Ventrikels viel mehr arbeitende linke Ventrikel durch diese Mehrarbeit allmählich zum Erlahmen gebracht werden könne, wo dann die von Welch für die Pathologie des menschlichen Lungenödems supponirten Verhältnisse am allerzutreffendsten nachgeahmt wären. Allein es zeigte sich, dass dies nicht möglich war. Es gelang nicht, den linken Ventrikel durch anhaltende Mehrarbeit zum isolirten Erlahmen zu bringen. Nie wurde ihm ein Hinderniss, das er anfangs überwunden hatte, nachträglich durch Ermüdung zu gross, sondern immer erlahmte er mit dem rechten Ventrikel simultan zu einem Zeitpunkt, welcher von der Abkühlung des Herzens etc. abhängig war. Man konnte in diesen Versuchen bei zunehmender Stenosirung der Aorta folgende Stadien unterscheiden: 1. Der linke Ventrikel überwindet das Hinderniss vollkommen und ausser dem gesteigerten linksseitigen Ventrikeldruck ist nichts Abnormes zu bemerken. 2. Der linke Ventrikel ist dem Hinderniss nicht mehr völlig gewachsen. Infolge dessen steigt der Druck auch im rechten Ventrikel, während der periphere Arteriendruck erniedrigt ist. Nun arbeiten beide Ventrikel unter erhöhtem Druck, bis sie schliesslich gleichzeitig erlahmen. Ein intermediäres Stadium, in welchem bei niedrigem peripheren Arteriendruck der Druck in dem rechten Ventrikel normal geblieben wäre, habe ich bei diesen zwei Versuchen nicht beobachtet. Auch hier wurde niemals Lungenödem erzeugt.

Das Verhalten der Pulmonaliscurven bei den Stenosirungsversuchen zeigte, dass der partielle Verschluss der Aorta für das Zustandekommen des Lungenödems keineswegs günstiger ist, als totale Sperrung derselben. Der Druck im Lungenkreislauf steigt bei der blossen Verengerung zum Mindesten nicht höher als bei Verschluss der Aorta. Es rührt dies wohl davon her, dass, wenn der Druck in den peripheren Arterien durch fortgesetzte Verengerung der Aorta

Digitized by Google

einmal stark heruntergeht, sich derselbe dann auch der Abscisse sofort ausserordentlich nähert, so dass von einem erheblichen Kreislauf nach dem rechten Herzen zu nicht mehr die Rede sein kann. Das rechte Herz bekommt also bei einer solchen Stenose, die der linke Ventrikel nicht mehr zu überwinden vermag, nicht viel mehr Blut als bei Aortenverschluss.

Es sind diese Versuche, wie sie bisher in ähnlicher Vollständigkeit mit kymographischer Aufzeichnung dreier simultaner Druckcurven noch nicht ausgeführt wurden, auch für die Lehre von der Compensation der Herzfehler von Interesse.

Wenn ich nochmals das Hauptresultat all dieser Experimente zusammenfasse, so geht dasselbe dahin, *dass allerdings auch beim Hunde ein experimentelles Stauungsödem der Lunge vorkommt, dass dasselbe aber sich mit viel geringerer Constanz erzeugen lässt, als beim Kaninchen und mit einiger Wahrscheinlichkeit nur durch Vorhofzuklemmung, nicht leicht aber durch Aortenunterbindung oder -Verengerung. In dieser Beziehung existirt also ein Unterschied zwischen Hund und Kaninchen, auf den Welch entschieden zu wenig aufmerksam gemacht hat.*

Die eigenthümlichen Verhältnisse beim Hund sind aber für die Auffassung des pathologischen Lungenödems nicht ohne Bedeutung. Dieselben beweisen, dass eine allfällige Erlahmung des linken Ventrikels — denn anders als eine solche können sicherlich Unterbindungen und Verengerungen der Aorta nicht wirken —, beim Hunde keineswegs Lungenödem zu erzeugen braucht und doch ist das pathologische Lungenödem beim Hunde durchaus keine Seltenheit. Es liegt also die Vermuthung nahe, dass wenigstens beim Hunde das pathologische Lungenödem nicht nach der Theorie von Welch entsteht.

Die Frage, ob beim Hunde Erlahmung des linken Ventrikels Lungenödem erzeugen kann, liess sich jedoch vielleicht auch direct prüfen. Am Kaninchen erzielte ja Welch eine isolirte „Erlahmung" des linken Ventrikels durch starkes Quetschen desselben. Vielleicht gelang dies auch beim Hunde. Welch hat hier den Versuch nicht ausgeführt, da ihm das Herz des Hundes zu kräftig und starkwandig erschien. Ich unternahm es, dies zu prüfen, allein die hochgradigste Quetschung des linken Ventrikels hatte auf dessen Contractionen nicht den mindesten merklichen Einfluss und auch die zum gleichen Zwecke vorgenommene isolirte Faradisirung des linken Ventrikels, sowie die Verengerung eines denselben versorgenden Coronararterienastes blieben völlig ohne den gewünschten Erfolg. Die Verengerung der

Digitized by Google

Coronararterie durch Ligatur über einem Metallstäbchen, das nachher zurückgezogen wurde, hatte genau dieselbe Wirkung, wie nach den Untersuchungen von Cohnheim und Schulthess ihr vollständiger Verschluss. Ich hatte die Absicht, auch noch ein anderes Verfahren, das von Welch nicht angewandt worden war, nämlich Einspritzung von Herzgiften in das Parenchym des linken Ventrikels zu versuchen. Da aber Vorversuche an Kaninchen, wo die Aussichten für das Gelingen viel günstigere waren, stets Erlahmung beider Ventrikel erzeugten, trotzdem die Lösungen zur Verminderung der Diffusion nach dem rechten Ventrikel mit Gummi versetzt wurden, so verzichtete ich auf weitere Prüfung des Verfahrens beim Hunde.

Da es also nicht gelang, beim Hunde artificiell eine isolirte Erlahmung des linken Ventrikels zu erzeugen, so liess sich die Frage, welchen Einfluss dieselbe auf das Zustandekommen von Lungenödem hat, experimentell direct überhaupt nicht prüfen. Indess wird man zugeben, dass die von Welch auch für das Kaninchen hervorgehobene grosse Schwierigkeit („dabei wurden viele Thiere nutzlos geopfert") und die, wenigstens soweit ich gesehen habe, vorhandene Unmöglichkeit, den linken Ventrikel beim Hunde isolirt zu lähmen oder auch nur zu schwächen, nicht gerade für die Häufigkeit des pathologischen Vorkommens isolirter linksseitiger Ventrikellähmung spricht und somit auch nicht zu Gunsten der Theorie von Welch.

Wir werden bald sehen, wie viel sich sonst nach den Beobachtungen am Menschen zu Gunsten oder Ungunsten dieser Theorie anführen lässt und ob es nicht noch eine andere Möglichkeit für das Zustandekommen eines Stauungsödems der Lunge gibt.

B. Verhältnisse beim Menschen.

Wenn ich mich nun, nachdem ich über meine Versuche und die sich aus denselben direct ergebenden Schlussfolgerungen Bericht erstattet habe, zu der Besprechung des pathologischen Lungenödems wende, so werde ich mich bemühen, an der Hand von klinischen und pathologisch-anatomischen Thatsachen, unter Berücksichtigung der erwähnten Experimente, hauptsächlich die Frage zu entscheiden, ob das beim Menschen beobachtete Lungenödem überhaupt jemals die Charaktere eines Stauungsödems zeigt und ob zur Erklärung eines solchen die Hypothese von Welch wirklich möglich und plausibel, oder ob eine andere an ihre Stelle zu setzen ist.

Ich habe zu diesem Zwecke die mir von Herrn Prof. Lichtheim freundlichst zur Verfügung gestellten Protokolle sämmtlicher Sectionen

Digitized by Google

aus der medicinischen Klinik zu Bern, welche im letzten Jahre gemacht wurden, durchgesehen und zunächst gefunden, dass, so häufig auch der Ausdruck Lungenödem in den Sectionsberichten vorkommt, so selten dies doch so zu verstehen ist, dass es sich um ein allgemeines und hochgradiges Lungenödem von einiger Aehnlichkeit mit unseren artificiell erzeugten Lungenödemen gehandelt hätte. Ganz gewöhnlich verhält sich die Sache so, dass das localisirte Auftreten des Lungenödems in einzelnen Lungenpartien und das Vorhandensein entzündlicher Processe in der Lunge mit Energie dafür plaidiren, das Lungenödem als entzündliches aufzufassen. Meist sind nur einzelne Lappen als ödematös bezeichnet und dann sind es sehr häufig diejenigen, in welchen das Blut vermöge ihrer Lage nach oben und vorn allen die Stauung begünstigenden Einflüssen, wie dem circulationshemmenden Einfluss der Schwere und (z. B. bei Pleuraexsudaten) demjenigen der mangelhaften Ventilation etc. am wenigsten ausgesetzt war. Sehr häufig werden diese ödematösen Lungenpartien auch ausdrücklich als blass und anämisch bezeichnet.

Es handelt sich gewiss in all diesen Fällen von Lungenödem — und sie sind die bei Weitem häufigsten — um entzündliches Oedem, zu dessen Erzeugung die Lungengefässe gerade in hervorragendem Maasse disponirt zu sein scheinen. Es bedarf hier keineswegs, wie gewöhnlich bei der entzündlichen Entstehung von Hautödemen, einer intensiven Entzündung, sondern nach dem, was ich in unseren Sectionsprotokollen gesehen habe, ist an den ödematösen Partien oft nichts von Hepatisationen nachzuweisen, sondern blosser Katarrh der feinen Bronchen.

In diesen Fällen ist es das Wahrscheinlichste, anzunehmen, dass das Lungenödem in Wirklichkeit eine agonale Erscheinung ist, indem der an und für sich leichte entzündliche Process eine Transsudation aus den durch die Agone geschädigten Lungengefässen hervorruft, während Aehnliches nicht geschieht, so lange das Individuum kräftig ist, da wir sonst bei jedem intensiven Katarrh intra vitam auch Lungenödem nachweisen müssten.

Da, wo das entzündliche Oedem sich um intensivere Entzündungsherde, Schluckpneumonien etc. findet, und wo die Veränderung wohl kaum als eine blos agonale aufzufassen ist, dürfte die teleologische Frage erlaubt sein, ob nicht die Eigenthümlichkeit der Lungengefässe, auf Reize leicht entzündliches Oedem zu erzeugen, als eine zweckmässige Einrichtung zu betrachten sei, welche dem Individuum bei der Expectoration von in die kleinen Bronchen und Alveolen eingedrungenen feinsten Fremdkörpern, welche gewöhnlich

Digitized by Google

diese Entzündungen bedingen, von grossem Nutzen sein kann, da der wegschwemmende Einfluss des gewöhnlichen Bronchialsecretes sich wohl hauptsächlich auf die grösseren und mittleren Bronchen erstreckt. So ist denn auch, wie Friedländer[1]) gezeigt hat, das entzündliche Lungenödem die erste Reaction der Lunge bei der Fremdkörperpneumonie nach Vagusdurchschneidung. Als eine, dem Organismus nachtheilige Erscheinung kann das entzündliche Lungenödem nur dann aufgefasst werden, wenn es einen sehr grossen Theil der Lunge einnimmt. Auch da, wo das entzündliche Lungenödem die ganze Lunge einnimmt, wie oft bei der croupösen Pneumonie, verleugnet es selten seinen localen Ursprung durch die graduellen Differenzen seiner Ausbildung in der Nähe der Infiltration und fern von derselben. Es ist übrigens bei der Beurtheilung der Vertheilung des Lungenödems nicht zu vergessen, dass auch eine ganz local entstandene Transsudation durch Aspiration der Flüssigkeit von der Trachea und den Bronchen her sich wie ein allgemeines Lungenödem darstellen kann. Dass bei entzündlichen Lungenödemen das Gewebe bald hyperämisch, bald blass erscheint, ist keineswegs ein isolirt stehendes Factum und jedenfalls darf man aus der Blässe des Parenchyms nicht den Schluss ziehen, das Oedem sei kein entzündliches. Wir haben ja die beiden Vorkommnisse auch bei den entzündlichen Oedemen der Haut zu constatiren und worauf der Unterschied beruht, ist auch hier noch keineswegs klar.

Ausser diesen Lungenödemen localen Ursprungs gibt es aber, obschon viel seltener, als man gewöhnlich annimmt, auch Lungenödeme, bei welchen die Ursache in gleichmässiger Weise auf die gesammte Lunge gewirkt zu haben scheint und dieselbe sich in ähnlicher Weise mit schaumiger Flüssigkeit überschwemmt zeigt wie bei unseren Experimenten. Für diese Fälle, in welchen es sich meist um Herz- oder Nierenkranke handelt, wurde die Theorie von Welch aufgestellt. Die Arbeit von Welch leidet nun an dem Fehler, dass sie, ohne zunächst die Frage zu entscheiden, ob das menschliche Lungenödem nach den klinischen Erscheinungen und dem pathologisch-anatomischen Befund mit Wahrscheinlichkeit als ein Stauungsödem aufzufassen sei, direct aus den Thierexperimenten, welche unter gewissen artificiellen Umständen ein Stauungsödem der Lunge ergaben, schliesst, dass auch das menschliche allgemeine

1) Untersuchungen über die Lungenentzündung. Berlin 1873. Hier ist auch die Histologie des Lungenödems, speciell des entzündlichen, am genauesten dargestellt.

Digitized by Google

Lungenödem ein Stauungsödem sei. Zu diesem Schluss liegt nicht die geringste Berechtigung vor. Auch die im Speciellen zur Erklärung eines Stauungsödems der menschlichen Lunge aufgestellte Hypothese von der Erlahmung des linken Ventrikels wurde durch Welch und diejenigen, welche seine Theorie adoptirten, weder klinisch, noch auch pathologisch-anatomisch geprüft.

Um der Lösung der Frage näher zu kommen, müssen wir zunächst Zweierlei zu entscheiden suchen, nämlich: *1. Zeigt das menschliche allgemeine Lungenödem zuweilen oder immer die Charaktere eines Stauungsödems? 2. Wenn ja, weisen klinische Erscheinungen und pathologisch-anatomischer Befund am Herzen und an den Gefässen mit Berücksichtigung der mitgetheilten Versuchsergebnisse darauf hin, dass die Stauung in der von Welch supponirten Weise durch Erlahmung des linken Ventrikels zu Stande komme?*

Bei Durchsicht der erwähnten Sectionsprotokolle fiel es mir nun sehr auf, dass ein Lungenödem, welches überhaupt eine Deutung als Stauungsödem zulässt, nicht nur nicht häufig, sondern geradezu eine Seltenheit ist, auch wenn wir absehen von den oben erwähnten Lungenödemen, die durch ihre locale oder ungleiche Ausbreitung ihren entzündlichen oder localen Ursprung verrathen. Bei weitaus der Mehrzahl der allgemeinen Lungenödeme findet man die Lungen nichts weniger als im Zustand von Stauung; ganz gewöhnlich sind sie im Gegentheil auffallend blass. Diese Blässe des Gewebes schliesst meiner Ansicht nach eine Entstehung des Oedems durch Stauung absolut aus. Man entgegne mir hier nicht, dass ja auch bei Stauungsödem der Extremitäten die letzteren auf Durchschnitten gerade auffallend blass erscheinen, weil durch das Transsudat die Blutgefässe schliesslich comprimirt werden. Der Vergleich passt durchaus nicht. Erstens glaube ich, dass die Blässe gestauter und ödematöser Extremitäten vielmehr davon herrührt, dass sich infolge der serösen Durchtränkung des Gewebes der vielleicht übernormale Blutgehalt auf einen grösseren Raum vertheilt, als von einer Compression der Gefässe, die sich physikalisch nicht recht erklären lässt. Dann aber will mir scheinen, dass, wenn auch die Compression für die Wassersucht der Extremitäten ihre Richtigkeit haben sollte, doch für die Lunge ähnliche Verhältnisse niemals anzunehmen sind, da hier die Transsudation auf eine freie Fläche erfolgt. Der geringe Antheil von Flüssigkeit, welcher ja sicher beim Lungenödem auch in das interstitielle Gewebe transsudirt, wird bei der grossen Zartheit und Elasticität des Gewebes eine Gefässcompression niemals erzeugen können. Auch davon aber darf wohl keine Rede sein,

Digitized by Google

dass eine gestaute ödematöse Lunge deshalb blass erscheinen könne, weil sich der Blutgehalt auf einen grösseren Raum vertheilt, denn wenn auch die Stauungsödemlunge voluminöser ist als die normale, so kommt diese Zunahme fast ausschliesslich auf Rechnung des Blutgehaltes, während die Oedemflüssigkeit kaum etwas ausmacht, da sie unter der normalen Lungenelasticität freien Abfluss in die Bronchen und die Trachea hat. Es geht daraus hervor, dass eine Lunge, welche durch Stauung ödematös geworden ist, immer auch das Bild der Stauung zeigen, d. h. blutreich sein muss. Die blassen Formen des allgemeinen Lungenödems sind nun nach dem, was ich gesehen habe, weitaus die häufigsten. Wir finden sie hauptsächlich bei Nephritikern, zuweilen auch sonst bei kachektischen Individuen. Dass für dieses Lungenödem die Theorie von Welch speciell nicht gelten kann, das geht sowohl aus dem klinischen Auftreten als auch dem pathologisch-anatomischen Befund mit Sicherheit hervor. Was das Erstere betrifft, so erinnere ich daran, dass ein Nephritiker schon Stunden lang die untrüglichsten, nachher durch die Section bestätigten Zeichen von starkem Lungenödem haben kann, ehe der Puls irgend etwas von seiner Härte und Spannung einbüsst. Diese Thatsache muss den Gedanken, dass hier das Lungenödem nach Welch durch eine Erlahmung des linken Ventrikels vor dem rechten zu Stande komme, völlig ausschliessen. Aber auch der Leichenbefund, welcher keine Spur von Stauung ergibt, spricht mit grosser Bestimmtheit dagegen. Indem ich aber hier die Theorie von Welch zurückweise, muss ich leider gestehen, dass ich nicht im Stande bin, für die nephritischen und kachektischen Lungenödeme eine andere irgendwie plausible Erklärung an die Stelle zu setzen. Dieses Geständniss wird aber vielleicht weniger bemüthend erscheinen, wenn ich gleichzeitig daran erinnere, dass wir ja überhaupt für die nephritischen und die mit ihnen in nahe Beziehung zu bringenden kachektischen Oedeme noch keine irgendwie ausreichende Erklärung kennen. Dass die Veränderungen der Gefässwände in Beziehung auf Durchlässigkeit schliesslich das Ausschlaggebende sind, erscheint ziemlich klar, allein wir müssen uns gestehen, dass dies eigentlich keine Erklärung ist, da eben die veränderte Durchlässigkeit der Gefässwände der Erklärung bedarf, namentlich, wenn sie sich nicht allmählich, sondern plötzlich zu zeigen beginnt. Wir sind nun aber eigentlich gegenüber dem nephritischen und kachektischen Lungenödem in dieser Hinsicht besser situirt, als gegenüber den anderen nephritischen und kachektischen Oedemen. Denn die Annahme hat wohl nicht viel Gewagtes, dass die dem Einflusse der Luft beinahe direct aus-

Digitized by Google

gesetzten und durch die Respiration fortwährend gezerrten Lungencapillaren in der Agone (denn es handelt sich ja hier meist um agonale Lungenödeme) ganz besonders leicht in einer Weise leiden, welche sich durch seröse Transsudation äussert. Nehmen wir dies an, so gewinnen wir für die in der Lunge ebenfalls mit besonderer Vorliebe entstehenden entzündlichen Oedeme und für das nephritische und kachektische Lungenödem einen einheitlichen Gesichtspunkt, der sehr gut mit dem übereinstimmt, was Cohnheim über die Entstehung nephritischer Oedeme in seiner allgemeinen Pathologie auseinandersetzt. Cohnheim bringt dort einen grossen Theil der nephritischen Oedeme wegen der supponirten veränderten Durchlässigkeit der Gefässwände mit den entzündlichen in enge Beziehung, ja er subsumirt dieselben unter die letzteren im weiteren Sinne. Wir werden wohl einstweilen das Letztere mit den nephritischen und kachektischen Lungenödemen auch thun, als einen Gewinn aber auch das wesentlich negativ lautende Resultat auffassen, dass das nephritische und kachektische Lungenödem kein Stauungsödem ist und dass es speciell nicht nach der Theorie von Welch zu Stande kommt.

Es gibt aber wirklich ausser diesen blassen Formen auch noch hochgradige Lungenödeme, bei denen man die ganze Lunge, trotzdem dass für eine entzündliche Genese in dem anatomischen Befunde nichts spricht, sehr blutreich findet und somit an die Stauungsätiologie denken kann. Da es sich aber hier fast immer um Herzkrankheiten handelt, so ist dieser Schluss an und für sich trügerisch. Denn bei Herzkranken sind ja die Lungen gewöhnlich blutreich, auch wenn kein Lungenödem vorhanden ist, und wir dürfen deshalb die Stauungstheorie auch hier nur dann acceptiren, wenn sie sich erstens in plausibler Form darbietet und wenn zweitens ganz bestimmte Gründe für sie vorliegen. Ich habe sämmtliche Sectionsprotokolle von Herzkranken, die in den letzten Jahren auf der hiesigen medicinischen Klinik zur Section kamen, durchblättert und dabei gefunden, dass diese Form des Lungenödems gar nicht häufig ist (vgl. Anhang). Ein Herzkranker stirbt in der Mehrzahl der Fälle ohne allgemeines Lungenödem, so häufig auch hier wieder Lungenödeme von localem Ursprung, in der Nähe von Infarcten oder hypostatischen Pneumonien etc. sein mögen.

Für diese Form von allgemeinem Lungenödem könnte man an eine Verwerthung der Theorie von Welch zunächst denken. Prüfen wir, inwiefern dieselbe hier ausreicht. Nach den Resultaten meiner im Anhang dieser Arbeit mitgetheilten Versuche kann man sich wohl

Digitized by Google

nicht verhehlen, dass diese Theorie an und für sich, ganz abgesehen von der Analyse des casuistischen Materials, ganz bedenkliche Schwächen hat. Erstens haben wir gefunden, dass es beim Hunde äusserst schwer ist, durch Einschaltung von Hindernissen in den grossen Kreislauf die Stauung in der Lunge so hochgradig zu machen, dass Lungenödem erfolgt. Beim Kaninchen ist dies leichter, aber auch hier muss fast die ganze arterielle Strombahn verschlossen sein, wenn der Versuch gelingen soll. Es folgt daraus unabweislich, dass, wenn nach Welch in der Pathologie die Erlahmung des linken Ventrikels wirklich jenen eingeschalteten, sehr hochgradigen experimentellen Hindernissen gleichwerthig sein soll, diese Erlahmung dann auch eine ganz oder fast ganz vollständige sein muss. Ein länger anhaltendes Schwächerarbeiten des linken Ventrikels gegenüber dem rechten, wie sich manche Anhänger der Theorie von Welch die Sache als wahrscheinlicher vorstellen, kann nie und nimmer zur Erzeugung von Lungenödem genügen und wird eben nur einem geringeren Hinderniss im Gebiet der Aorta entsprechen. Denn es ist a priori nicht anzunehmen, dass in dieser Beziehung die menschliche Circulation ungünstiger organisirt sei, als die des Hundes oder Kaninchens, und dass sie es nicht ist, das beweisen die Beobachtungen über Lungeninfarcte, welche, selbst wenn sie ziemlich ausgedehnt sind, keineswegs collaterales Stauungsödem in der gesammten verschonten Partie bedingen, sondern höchstens ein locales (entzündliches) Oedem in ihrer Nachbarschaft. Wenn aber die Theorie von Welch eine so vollständige Erlahmung des linken Ventrikels fordert, so ist nicht recht zu begreifen, wie ein solcher Zustand ohne sofortige hochgradige Symptome mehr als einige Secunden währen kann. Denn wenn der linke Ventrikel nicht mehr arbeitet, so erhalten auch die Coronararterien kein Blut mehr, und dass dann der rechte Ventrikel, der ja auch von den Coronararterien versorgt wird, bei dem durch die vorherige Erlahmung des linken Ventrikels noch dazu besonders grossen Widerstand nicht mehr lange mit irgend welcher Kraft weiter arbeiten kann, ist selbstverständlich. So trägt meiner Ansicht nach die Theorie von Welch einen inneren Widerspruch in sich. Wenn man hiergegen die Versuche von Welch anführt, bei denen es angeblich gelang, den linken Ventrikel isolirt zum Erlahmen zu bringen, so sei es mir gestattet, zu bemerken, dass nach meiner Erfahrung die Beurtheilung des gleichmässigen oder ungleichmässigen Pulsirens der beiden Ventrikel ausserordentlich schwer ist, und dass das Lungenödem bei Thieren, wo Welch es durch isolirte „Lähmung" des linken Ventrikels erzeugt zu haben

Digitized by Google

glaubte, ebenso gut durch die gewiss nicht kurz dauernde mechanische Compression des linken Ventrikels, durch welche derselbe gelähmt werden sollte, hervorgerufen sein konnte, wie durch die nachherige Erlahmung. Es ist dies um so leichter denkbar, als beim Kaninchen schon sehr kurz dauernde Sperre des Aortenkreislaufes Lungenödem hervorruft. Wenn aber auch denkbar wäre, dass ein Herz mit gelähmtem linken Ventrikel in seiner rechten Hälfte ruhig weiter schlägt, so liesse sich nach der Theorie von Welch nicht erklären, warum, wenn ein Kranker Lungenödem bekommt, dadurch die Function seines Hirns so wenig beeinflusst wird, denn Hirnanämie muss ja die directeste und nach unseren Kenntnissen am schnellsten wahrnehmbare Folge der Erlahmung des linken Ventrikels sein. Und doch bekommt ein Mensch mit dem Lungenödem zugleich weder Krämpfe, noch wird er gelähmt oder bewusstlos. Ich wiederhole, denn ich halte dies für wichtig, dass ein Compromiss durch Annahme einer blossen Parese des linken Ventrikels aus den angeführten Gründen nicht statthaft ist. — Weisen aber nicht ausserdem die Resultate der Versuche darauf hin, dass eine isolirte Lähmung des linken Ventrikels zum Mindesten eine der am schwierigsten hervorrufbaren Erscheinungen ist? Denn wenn man selbst annimmt, dass Welch den linken Ventrikel wirklich zum Stillstand gebracht hat, so kann man dies höchstens im grob mechanischen Sinne, nicht aber pathologisch als eine Lähmung bezeichnen, da die Herzmusculatur dabei hochgradig gequetscht und wahrscheinlich gewissermaassen zerstört wird. Jedenfalls spricht keine einzige Erfahrung bis jetzt dafür, dass eine isolirte Schwächung des linken Ventrikels als pathologisches Factum vorkommt. Ich erinnere an meine fruchtlosen Versuche mit Einspritzung von Herzgiften ins Herzfleisch. Und sollte denn gerade der Mensch hier anders und schlechter eingerichtet sein als Hund und Kaninchen. — Allein auch die Prüfung der Sectionsbefunde und der Casuistik spricht entschieden dagegen, dass jemals ein Lungenödem nach der Theorie von Welch zu Stande kommt. Man findet bei Leichen mit Lungenödem weder den linken Vorhof, noch den linken Ventrikel mit Blut ausgedehnt und das Eine oder Beides müsste doch der Fall sein, wenn die Theorie von Welch Geltung beanspruchen dürfte. Es ist aber wohl auch keine zu gewagte Vermuthung, dass, falls Welch Recht hat, dann das Lungenödem mit Vorliebe bei denjenigen Herzfehlern vorkommen sollte, welche hauptsächlich dem linken Ventrikel vermehrte Arbeit zumuthen. Ich habe in dieser Beziehung unser Sectionsmaterial geprüft und bei keinem einzigen blos an Aorteninsufficienz oder -Stenose

Digitized by Google

oder einer Combination beider Fehler Gestorbenen allgemeines Lungenödem angegeben gefunden.

Es bleibt hiernach nicht mehr viel übrig, was sich für die Theorie von Welch verwerthen lässt.

Ist aber — und hiermit kommen wir zu einer Hauptfrage — wirklich ein Erlahmen des linken Ventrikels ohne den rechten die einzige Möglichkeit für das Zustandekommen einer pathologischen hochgradigen Stauung im Lungenkreislauf? Dass es sich, falls es ein Stauungslungenödem gibt, um eine sehr hochgradige Stauung handeln muss, das lehren unsere Experimente und das geht auch aus der Ueberlegung hervor, dass jeder Mitralfehler, wie die Verstärkung des 2. Pulmonaltones und bei der Autopsie die braune Induration zeigt, mit einer gewissen Stauung im kleinen Kreislauf verbunden ist und zwar auch oder gerade, wenn der Fehler compensirt ist. Diese Druckzunahme, deren Maass die Hypertrophie des rechten Ventrikels ist, genügt aber offenbar nicht, um eine seröse Transsudation in die Alveolen zu erzeugen.

Es läge nun die Vermuthung nahe, dass gerade bei den Mitralfehlern, die ja κατ' ἐξοχήν zu Stauung im Lungenkreislauf führen und zwar selbst dann, wenn sie compensirt sind, diese Stauung unter gewissen Umständen bei der Compensationsstörung einen so hohen Grad erreicht, dass Lungenödem erfolgt. Allein eine nähere Ueberlegung zeigt, dass dies wohl nicht möglich ist. Die Compensation wird bei diesem Fehler besorgt durch den stärker arbeitenden rechten Ventrikel. Wenn derselbe erlahmt, so sinkt der Druck in dem Lungenkreislauf und erhebliche Stauung tritt nur im Körperkreislauf ein, weil das Blut nicht mehr ordnungsgemäss in die Lungenarterie gepumpt wird. Es kann also hier alles eher als Lungenödem entstehen. In der That habe ich auch in unseren Sectionsprotokollen, von denen hinten die Auszüge mitgetheilt sind, keinen einzigen Fall von reinem Mitralfehler gefunden, der bei der Autopsie die sicheren Zeichen eines Stauungslungenödems ergeben hatte.

Schon oben wurde bemerkt, dass ich ausgebreitetes Lungenödem auch bei reinen Aortenfehlern nie fand. Ebensowenig ist mir ein Fall bekannt, in welchem ein mit Tricuspidalinsufficienz oder -Stenose complicirter Herzfehler zu diffusem Lungenödem geführt hätte.

Es bleiben uns also nur noch die Combinationen von Aorten- und Mitralfehlern übrig und da zeigt eine einfache Ueberlegung, dass es unter denselben eine gibt, bei welcher für die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf ganz exceptionelle Verhältnisse resultiren können. Es ist dies die Combination einer Aorteninsufficienz mit einer Mitral-

Digitized by Google

insufficienz. Erlahmt ein solches Herz, so ist die Möglichkeit gegeben, dass die Mitralinsufficienz durch acute Dehnung des linken Ventrikels plötzlich relativ sehr zunimmt. Während auch hier der rechte Ventrikel gleichzeitig mit dem linken erlahmt und von der Seite des rechten Ventrikels her es an dem zur Stauung nöthigen Blut fehlt, so füllt sich doch dafür bei der Diastole der linke Ventrikel von der Aorta her wegen der Insufficienz ihrer Klappen und treibt nun bei der Systole das Blut zum Theil allerdings in die Aorta, zum vielleicht grösseren Theil aber wegen des auf dieser Seite geringeren Widerstandes durch den linken Vorhof in die Lungenvenen. Trotzdem, dass der linke Ventrikel hier im Erlahmen begriffen ist, kann er doch in dem Lungensystem, das durch die rasch eingetretene Dehnung des Mitralostiums acut seinem systolischen Druck ausgesetzt ist, einen Druck erzeugen, der den normalen weit übertrifft und zu Lungenödem führt. Es muss bei dieser Erklärung durchaus kein ungleichzeitiges Erlahmen der beiden Ventrikel angenommen werden, denn wenn auch, wie es wohl der Fall ist, der rechte Ventrikel gleichzeitig mit dem linken erlahmt, so hat dies auf den Ablauf des geschilderten Vorganges gar keinen wesentlichen Einfluss. Es kann nun aber doch bei dieser Erklärung der Einwand gemacht werden, der linke Ventrikel setze zwar die Lungenvenen unter einen hohen systolischen Druck, er sei aber wegen des Fehlens von Klappen nicht im Stande, auch einen hohen Mitteldruck in den Lungenvenen zu erzeugen. Allein dies ist nicht richtig. Das bei der Diastole aus der Aorta zurückströmende Blut muss für den Abfluss des Lungenblutes ähnlich als Hemmung wirken wie eine Klappe, so dass doch möglicherweise ein hoher Mitteldruck in den Lungenvenen geschaffen wird. Auch die präsystolische Contraction des linken Vorhofs wird in diesem Sinne wirken. Und wenn auch in den grösseren Lungenvenen der Druck bei der Diastole jedesmal wieder tief absinken sollte, so ist doch in den kleinen Lungengefässen, namentlich den Capillaren, eine so rasche Ausgleichung nicht möglich, da hier das Blut die Pulsschwankungen nicht mehr oder nur in geringerem Maasse mit macht. Vermuthlich kann übrigens auch eine blos rythmische Verstärkung des Blutdruckes, wenn sie hochgradig genug ist, zu verstärkter Transsudation führen.

Der Eintritt des hier beschriebenen Vorganges ist offenbar um so mehr begünstigt, je stärker die Dehnung des Mitralostiums und je grösser der Widerstand auf der Seite der Aorta ist. Günstig wirken hiernach für das Zustandekommen von Lungenödem Arteriosklerose und gleichzeitig mit der Insufficienz der Aorta bestehende

Digitized by Google

Stenose derselben, welch letztere aber nicht so bedeutend sein darf, dass sie die Regurgitation in den linken Ventrikel behindert. Ausserdem ist es günstig für das Zustandekommen einer hochgradigen Stauung in der Lunge, wenn die Dehnung des Mitralostiums recht acut erfolgt und wenn die Mitralinsufficienz zur Zeit der Compensation viel weniger erheblich war als zur Zeit der Dehnung. Denn wenn die Dehnung allmählich erfolgt, so erweitert sich gleichzeitig auch der linke Vorhof, und war die Insufficienz vor Eintritt der Compensationsstörung schon sehr hochgradig, so ist der linke Vorhof schon stark erweitert, was natürlich zur Erzeugung eines hohen Druckes in der Lunge vom linken Ventrikel aus nicht günstig ist. Günstig für die Stauung müsste es namentlich sein, wenn zu einer reinen oder mit Stenose complicirten Aorteninsufficienz durch Compensationsstörung plötzlich eine hochgradige relative Mitralinsufficienz hinzuträte.

Erschwert wird der Eintritt von Stauungslungenödem durch das Vorhandensein einer Tricuspidalinsufficienz oder -Stenose, bei der es natürlich in der Lunge leicht an dem nöthigen Blut gebricht, erschwert auch durch eine die Mitralinsufficienz begleitende Mitralstenose. Denn die Stenose verhindert natürlich nicht nur die acute Dehnung des Mitralostiums, sondern auch die kräftige Regurgitation aus dem linken Ventrikel.

Nicht unmöglich ist es auch, dass ohne das Vorhandensein eines Aortenfehlers bei irgend einem anderen Herzfehler, bei einer idiopathischen Herzvergrösserung oder einer sonstigen Herzaffection unter dem Bilde der Compensationsstörung ein ähnlicher Mechanismus ins Spiel tritt und zu Lungenödem führt. Die Bedingung ist offenbar nur die, dass das Mitralostium acut sich erweitert und dass der linke Ventrikel dann entweder infolge seiner eigenen Geräumigkeit oder durch Regurgitation von der Aorta her genügend Blut in den Lungenkreislauf zurücktreiben kann, um dort hohen Druck zu schaffen. A priori ist es aber klar, dass das Vorhandensein einer Aorteninsufficienz, welche Füllung des linken Ventrikels von der Aorta her erlaubt, ein für diesen Mechanismus ganz besonders günstiges Moment sein muss.

Wenn wir nun diese Theorie an der Hand des Sectionsmaterials prüfen, so ist es interessant, zu sehen, dass von 24 Herzfehlersectionen [1]) die einzige, deren Protokoll das Lungenödem ausdrücklich

1) So gross ist die Zahl der in den letzten Jahren hier klinisch secirten, für meinen Zweck brauchbaren Fälle, welche mir von den Herren Prof. Lichtheim und Langhans freundlichst zur Verfügung gestellt worden sind. Die

Digitized by Google

als sehr hochgradig bezeichnet, einen Fall betrifft, welcher unserem Schema der Combination einer Aorteninsufficienz und Mitralinsufficienz entspricht. Zwei ähnliche Fälle, die aber ausserdem mit Tricuspidalinsufficienz complicirt waren, zeigten, wie zu erwarten war, kein Lungenödem. Deutliches diffuses Lungenödem fand sich ferner in 2 Fällen von idiopathischer Herzvergrösserung, während 1 Fall von Aorteninsufficienz mit Mitralinsufficienz und ein anderer, wo ausserdem noch eine Aortenstenose vorhanden war, kein Lungenödem darboten. Diese negativen Befunde können natürlich nicht gegen die Theorie ins Feld geführt werden. Bei den übrigen Fällen fand sich kein sicheres Stauungslungenödem.

Was den postmortalen Befund am Herzen bei denjenigen Fällen, in welchen Lungenödem vorhanden war, betrifft, so ist derselbe mit meiner Theorie wohl vereinbar. Man findet, wie es zu erwarten ist, mässige Füllung aller Herzhöhlen, und der Umstand, dass im Widerspruch zu der Theorie von Welch fast immer der rechte Vorhof stärker gefüllt ist als der linke, verliert bei der gleichzeitig im Körperkreislauf vorhandenen hochgradigeren Stauung alles Wunderbare.

Es war mir interessant, in der Arbeit von Rosenbach über artificielle Herzfehler [1]) unabsichtlich auch schon die experimentelle Probe auf mein Rechenexempel ausgeführt zu sehen. Dieser Autor sah bei Hunden, denen er die Aorta- und Mitralklappen zerstört hatte und nur bei diesen den Tod einige Zeit später unter den Erscheinungen von Lungenödem eintreten. Rosenbach versucht, meinem Urtheil nach nicht glücklich, diese Erscheinung mit der Theorie von Welch in Einklang zu bringen, indem er annimmt, dass gerade jene Combination von Klappenfehlern ein früheres Erlahmen des linken Ventrikels begünstige. Dies ist mir nicht ersichtlich. Sehr einfach erklärt sich dagegen der Sachverhalt in der angegebenen Weise.

Nachdem ich hier auf eine Möglichkeit, wie Lungenödem durch Stauung entstehen könnte, aufmerksam gemacht habe, bin ich mir wohl bewusst, dass die aufgestellte Theorie noch sehr einer breiteren thatsächlichen Basis durch Verwerthung eines reichlicheren klinischen

---

relativ kleine Zahl erklärt sich theils daraus, dass Herzfälle hier weniger häufig zur Section kommen, als irgend welche andere Affectionen, theils aber daraus, dass für die positiven Befunde von Lungenödem nur reine Fälle benutzt werden konnten und z. B. die nicht seltenen Combinationen von Herzfehlern mit Nephritis ausser Acht gelassen werden mussten.

1) Dieses Archiv. IX. Bd. 1878.

Digitized by Google

und pathologisch-anatomischen Materials bedarf. Es ist diese Basis aber nicht so leicht erhältlich, als es auf den ersten Blick erscheinen dürfte, denn ältere Sectionsprotokolle, die nicht mit Rücksicht auf den speciellen Zweck aufgenommen wurden, sind natürlich, da sie oft über die Beschaffenheit und Vertheilung des Lungenödems nur ungenügende Aufschlüsse geben, nur mit grosser Reserve zu benutzen. Ich habe dies bei der Verwerthung meines eigenen Materials selbst am besten erfahren und bin gerade deshalb überzeugt, dass die Pathologie des Lungenödems noch wichtige Aufschlüsse von Seiten der pathologischen Anatomen zu erwarten hat, welche, sich für den Gegenstand interessirend, auch Gelegenheit haben, die einzelnen Sectionsbefunde von dem Standpunkte der verschiedenen Theorien aus zu beleuchten und andererseits auch wiederum für die Kritik dieser letzteren zu verwerthen.

Im Anschluss an das Gesagte sei es mir hier gestattet, noch kurz der ebenfalls von Welch abweichenden Ansicht Jürgensen's[1]) zu erwähnen, dass Lungenödem auch bei ungenügender Arbeit des rechten Herzens durch Stauung zu Stande kommen soll. Jürgensen's Kritik der Arbeit von Welch ist, wie schon oben erwähnt wurde, theilweise berechtigt und stimmt in einzelnen Punkten mit der meinigen überein. Wie aber Jürgensen sich das Zustandekommen einer Stauung im kleinen Kreislauf durch Schwäche des rechten Ventrikels denkt, ist mir völlig unerklärlich, selbst wenn ich, allerdings entgegen dem Wortlaut der betreffenden Stelle, annehme, das Jürgensen eigentlich an eine allgemeine Herzschwäche denkt. Jedenfalls spricht, abgesehen von den rein physikalischen Ueberlegungen, die Seltenheit eines deutlichen Stauungslungenödems überhaupt ebenso sehr gegen den Einfluss allgemeiner Herzschwäche, als die hier zusammengestellte Herzfehlercasuistik gegen einen Einfluss der Schwäche des rechten Ventrikels.

Nachdem in dem Vorhergehenden die gewöhnlichen Formen des Lungenödems unter bestimmte Gesichtspunkte gebracht worden sind, möchte ich mir noch einige kurze Bemerkungen erlauben über die Fälle von periodischem Lungenödem und über das sogenannte idiopathische Lungenödem. Die ersteren gehören wohl zum grössten Theil zu den Stauungsödemen, wie sie zuletzt von mir erklärt worden sind. Dafür spricht der Umstand, dass diese eigenthümlichen Attaquen, in denen massenhaft schaumige eiweisshaltige Flüssigkeit expectorirt wird, meistens bei Kranken mit Aortenfehlern vorkommen.

1) Ziemssen's Handb. der allgem. Therapie. I. 2. S. 227 ff.

Digitized by Google

Ich hatte vor 5 Jahren Gelegenheit, auf der hiesigen medicinischen Klinik einen solchen Fall zu beobachten. — Die sogenannten idiopathischen Lungenödeme sind gewiss nicht immer idiopathisch und mögen sich in verschiedene Kategorien unterbringen lassen. Die wirklich idiopathischen müssen wenigstens zum Theil wohl als Pneumonia serosa aufgefasst werden. Ein Beispiel dieser Art ist das von Korczinsky[1]) beschriebene, in welchem der Patient mit Schüttelfrost und Seitenstechen erkrankte und doch 6 Tage später bei der Section nichts als Lungenödem gefunden wurde. Aehnlich ist wohl auch der Fall von Strümpell[2]) zu deuten. Für gewisse idiopathische Lungenödeme, wie sie mit anderen idiopathischen Körperödemen einhergehen, ist eine bestimmte, mehr als hypothetische Auffassung einstweilen ebensowenig möglich, wie für diese anderweitigen Oedeme.

II. Die Therapie des Lungenödems.

Es kann darüber gestritten werden, inwieweit der Ausdruck, Kranke sterben an Lungenödem, berechtigt sei. Das steht jedenfalls fest, dass eine grosse Zahl von Patienten, bei denen die Section Lungenödem ergibt, ihrer Primärerkrankung auch ohne den Eintritt des Lungenödems erliegen würden. Wenn daher auch für einen Theil der Fälle der Satz von Cohnheim gilt, dass „die Menschen nicht sterben, weil sie Lungenödem bekommen, sondern Lungenödem bekommen, weil sie sterben", so ist doch für andere Fälle das Auftreten von Lungenödem, das mit Erstickungsgefahr verbunden ist, ein Glied in einem Circulus vitiosus, den man zu unterbrechen suchen muss, wo man kann.

Es gibt eine Indication, welche theoretisch für jedes Lungenödem da, wo es als wesentliches Athmungshinderniss auftritt, in gleicher Weise gilt, die Indication nämlich, dem Blute den nöthigen Sauerstoff trotz des Lungenödems noch zukommen zu lassen. In dieser Beziehung wird gewöhnlich am Krankenbette nichts gethan. Es liegt aber der Gedanke nahe, ob man nicht unter Umständen dieser Indication durch Ausführung der Tracheotomie und Einleitung der künstlichen Athmung nachkommen könnte. Ich habe bei Hunden und Kaninchen Beobachtungen gemacht, welche direct darauf hinweisen, dass trotz vorhandenen, sehr hochgradigem Lungenödems die rythmische Einblasung von Luft in die Trachea noch einen ganz

1) Aerztliches Intelligenzblatt. Nr. 30. 1876.
2) Archiv der Heilkunde. 1877.

Digitized by Google

wesentlichen Einfluss auf die Blutlüftung hat. Es handelt sich dabei um Thiere, bei welchen entweder durch Resection eines Stückchens Lunge oder durch den Nachweis der Oedemflüssigkeit in der Respirationscanüle die Existenz des Lungenödems ganz sicher festgestellt war. Sobald man in diesen Fällen die künstliche Athmung aussetzte, ergab die Blutdruckscurve die Zeichen der eintretenden Erstickung, d. h. der arterielle Druck ging steil in die Höhe, Beweis genug, dass trotz der sicher constatirten starken Transsudation in die Lunge noch eine gewisse Arterialisation des Blutes stattgefunden hatte, was übrigens auch schon dadurch wahrscheinlich gemacht wurde, dass das Herz so lange weiter schlug. Es geht daraus hervor, dass selbst hochgradiges, die gröberen Luftwege mit Schaum erfüllendes Lungenödem noch kein absolut unüberwindliches Athmungshinderniss ist. Die Patienten mit Lungenödem bedürfen nun zunächst allerdings der künstlichen Athmung nicht, weil sie ihrem Lufthunger (im Gegensatz zu den operirten Thieren) durch spontan verstärkte Athmung abhelfen, soweit dies überhaupt angeht. Allein schliesslich *erlahmt* durch die Erregbarkeitsabnahme der Centren die Athmung und dann tritt die Gefahr ein, welche sich *theoretisch* durch Einleitung der künstlichen Athmung beseitigen oder wenigstens mindern lässt. Natürlich kann es sich, falls man bei einem Patienten mit Lungenödem die künstliche Athmung einleiten will, nur um die directe Einblasung von Luft in die Trachea handeln, wie sie bei physiologischen Experimenten geübt wird, nicht um die gewöhnlich angewandten Methoden der Thoraxcompression, die mir überhaupt bei Erwachsenen meist sehr wenig wirksam zu sein scheinen. Es käme hierbei dann auch die noch nicht abgeklärte Frage nach dem Einflusse des bei der künstlichen Lufteinblasung in die Trachea erhöhten Druckes der Einathmungsluft in Betracht, welcher doch sehr wahrscheinlich die Absorption von Sauerstoff vermehrt. Wenn dies wirklich der Fall ist, so könnte übrigens die künstliche Athmung selbst dann schon günstig einwirken, wenn die spontane Athmung noch nicht wesentlich gelitten hat. Die Ausführung der Tracheotomie hat ausserdem den Vorzug, dass man mittelst eines in die Trachea und Bronchen vorgeschobenen elastischen Katheters unter Umständen einen Theil der Oedemflüssigkeit direct wegsaugen und durch Kitzeln der Trachealschleimhaut die Entleerung der Oedemflüssigkeit durch Hustenstösse begünstigen kann.

Das bisher von der Tracheotomie und Lufteinblasung Gesagte gilt zunächst nur vom theoretischen Standpunkte aus und es ist eine weitere Frage für sich, inwiefern die von dem Verfahren zu erwar-

Digitized by Google

tenden Vortheile die mit demselben natürlich verbundenen Unannehmlichkeiten aufwiegen. Und da ist es denn klar, dass bei dem gewöhnlichen sogenannten terminalen Lungenödem es Niemandem einfallen wird, zur Tracheotomie und künstlichen Athmung zu schreiten, weil hier eben die Chancen sehr gering, man kann sagen, gleich Null sind. Anders dagegen verhält es sich mit den Fällen von acutem Lungenödem, insoweit das letztere als idiopathisch oder wenigstens als das Krankheitsbild beherrschend angesehen werden kann. Derartige Lungenödeme, welche mitunter bei sonst wenig Störung machenden Herzfehlern oder coordinirt mit anderen idiopathischen Oedemen und vielleicht als sogenannte Pneumonia serosa vorkommen und wo die Patienten oft ganze Schüsseln schaumiger Oedemflüssigkeit expectoriren, gehen bekanntlich nicht selten spontan zurück, sie können aber auch zum Tode führen, und insofern scheint mir hier die Idee, durch Tracheotomie und künstliche Athmung die günstigsten Verhältnisse herzustellen, nicht ganz unberechtigt.

Seit alten Zeiten aber gilt als das beste Mittel sowohl zur Prophylaxe, als auch zur eigentlichen Therapie des Lungenödems der Aderlass. Ueber die günstige Wirkung desselben bei den allerverschiedensten Formen von Lungenödem gehen die Ansichten der Beobachter, welche diese Behandlung geübt haben, so wenig auseinander, dass sich daran wohl kaum zweifeln lässt. Ich selbst kann diese Angaben nach dem, was ich bei dem entzündlichen Oedem bei Pneumonie gesehen habe, vollkommen bestätigen. Für die Stauungsödeme werden wir auch mit der Erklärung der Wirksamkeit einer Venaesection nicht in Verlegenheit kommen, für die anderen Formen dagegen fehlt es in dieser Beziehung noch völlig an einem Verständniss. Ich wage es, die etwas ketzerische Vermuthung auszusprechen, dass vielleicht hier und bei anderen durch die localen Verhältnisse gefahrdrohenden entzündlichen Erscheinungen die antiphlogistische Wirkung allgemeiner Blutentziehungen wieder zu Ehren kommen dürfte, für die sich theoretisch Manches anführen lässt, auf das ich hier nicht eingehen kann. [1])

Obschon die Blutentziehung bei Stauungsödem der Lunge a priori

1) Ich erinnere, abgesehen von den Beobachtungen alter Aerzte, die wir nicht in dem Maasse ignoriren sollten, wie dies vielfach geschieht, unter Anderem an die Beobachtung von Cohnheim, dass nach Blutentziehung und Transfusion von Kochsalzlösung, folglich wahrscheinlich auch, wenn das Thier durch einen blossen Blutverlust hydrämisch wird, die Circulationsgeschwindigkeit des Blutes grösser und damit die Auswanderung der weissen Blutzellen in entzündeten, direct mikroskopisch beobachteten Organen vermindert wird.

Digitized by Google

als etwas sehr Rationelles erscheinen muss, so fehlt es doch bisher auch hier noch an einer experimentellen Grundlage und die diesbezüglichen Versuche, die ich am Kaninchen vornahm, sind deshalb nicht ohne Interesse.

Da man bei Kaninchen in der Unterbindung des Aortenkreislaufes ein sehr bequemes Mittel hat, um mit völliger Constanz das hochgradigste Lungenödem durch Stauung zu erzeugen, so gestattet die therapeutische Frage hier eine einfache experimentelle Behandlung. Die Blutmenge eines Kaninchens wurde dabei, wie üblich, berechnet als $^1/_{18}$ des Körpergewichtes. Das Resultat dieser therapeutischen Versuche ist kurz folgendes.

Wenn man einem Kaninchen den ganzen Körperkreislauf mit Ausnahme der Coronararterien verschliesst, wobei eine der grossen Arterien durch ein endständiges Entblutungsrohr abgesperrt wird, so kann man das sonst sicher eintretende starke Lungenödem verhindern, wenn man aus jener Arterie sofort den 5. Theil der berechneten Blutmenge, also für ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht 20 ccm Blut entzieht. Man sieht dann unmittelbar den vorher prall gefüllten linken Vorhof auf sein normales Volumen zusammensinken und das Thier überlebt bei künstlicher Athmung den Eingriff über eine Stunde, während, wie wir sahen, ohne die Blutentziehung das Herz gewöhnlich trotz künstlicher Athmung in viel kürzerer Zeit erlahmt. Wie rasch eine solche Blutentziehung den Druck im Lungenkreislauf herabsetzt, geht aus der Curve 31 (Versuch 45) hervor. In einer Beziehung zeigte dieser Versuch nicht alles. Es fand sich nämlich trotz der Blutentziehung und ihrer eclatanten Wirkung auf den Druck bei der Section noch Lungenödem, das allerdings nicht so stark war, wie es sonst in diesen Versuchen zu sein pflegt. Die schaumige Flüssigkeit überschwemmte nicht wie gewöhnlich die Trachea, sondern erfüllte blos die grösseren Bronchen. Das Vorhandensein von Lungenödem in diesem Versuche ist wohl darauf zurückzuführen, dass die Lunge schon ziemlich lange unter dem erhöhten Druck gestanden hatte, als der therapeutische Eingriff erfolgte. Denn, wie wir früher sahen, ist das Auftreten selbst hochgradiger seröser Transsudation Sache weniger Minuten. Im Uebrigen gelingt es aber fast immer, durch Entziehung von $^1/_5$ der Blutmenge den Eintritt von Lungenödem zu verhindern. Entzieht man aber statt $^1/_5$ = 20 Proc. nur 15 Proc., so wird zwar das Lungenödem entschieden gemässigt, verhindert aber wird es nicht und Entziehung von $^1/_{10}$ = 10 Proc. der Blutmenge hat vollends gar keinen wesentlichen Einfluss auf den Ablauf des Versuches. Wenn

Digitized by Google

die Resultate nicht völlig constant sind, so liegt dies zum grössten Theile wohl daran, dass die Blutmenge sich eben wegen der verschiedenen Füllung des Darmkanales nur sehr approximativ und ungenau aus dem Gewicht des Thieres berechnen lässt.

Lässt man, statt den Truncus aortae zu unterbinden, eine Carotis oder Subclavia frei, so sind die Verhältnisse für den therapeutischen Eingriff bedeutend günstiger und denen beim Menschen (falls es hier ein Stauungsödem der Lunge gibt) jedenfalls auch näher kommend. Die entzogene Blutmenge braucht hier zur Verhinderung von Lungenödem nicht so gross zu sein und, auch wieder den Verhältnissen beim Menschen entsprechender, lässt sich das Blut aus der Vena jugularis entziehen, da hier eine, wenn auch geringe Circulation noch existirt.

Es lag nun nahe, auch Versuche über die Beseitigung von bereits vorhandenem Lungenödem durch eine Venaesection anzustellen. Hierzu war es natürlich wünschenswerth, die Verhältnisse nicht allzu ungünstig zu wählen und ich bediente mich daher zur Erzeugung des Lungenödems nicht der vollkommenen Aortensperrung, sondern die eine Carotis wurde freigelassen. Der Vorhof schwoll nach den Unterbindungen wie gewöhnlich stark an und in der absichtlich sehr weit unten eingeführten gläsernen Tracheotomiecanüle erschienen bald die Blasen der Oedemflüssigkeit. Nun wurden sofort 15 ccm Blut aus der einen, durch das Entblutungsrohr verschlossenen Carotis entzogen und dadurch in der gewöhnlichen Weise der linke Vorhof zu seinem normalen Volumen zurückgebracht, woraus man mit Sicherheit schliessen konnte, dass nun auch in dem Lungenkreislaufe das Blut unter normalem, vielleicht subnormalem Druck circulirte. So lebte denn auch das Thier bei fortdauernder künstlicher Athmung noch volle 3 Stunden, die Flüssigkeitsblasen in der Tracheotomiecanüle verschwanden und bei der Section war kein Lungenödem mehr zu constatiren. Es beweist dieser Versuch, dass, sobald man die pulmonale Stauung durch eine Blutentziehung aufhebt, das seröse Transsudat in der Lunge binnen relativ kurzer Zeit resorbirt wird. Es ist dies auch bei Berücksichtigung des rythmischen Volumenwechsels der Lunge und nach den Untersuchungen von E. Peiper über die Resorption in den Lungen[1]), sowie nach den Arbeiten von Dybkowsky, Sikowsky und v. Wittich[2])

1) Zeitschrift f. klin. Medicin. 1884. VIII. Bd. S. 4.

2) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1874. Vorläufige Mittheilungen über die Lymphbahnen in der Leber. Citirt nach obenerwähnter Arbeit von Peiper.

Digitized by Google

über die reichlichen Lymphgefässe der Lunge[1]) nicht anders zu erwarten.

Eine weitere Frage war die nach dem prophylaktischen Einfluss einer Blutentziehung in Bezug auf Stauungslungenödem, denn bekanntlich wird ja am Krankenbette die Venaesection da, wo Lungenödem droht, häufig in blos prophylaktischer Indication ausgeführt. Zwei Versuche, in welchen ich den Kaninchen von vornherein 1/5 bis 1/4 ihrer Blutmenge entzog und wo nach Unterbindung der Aorta dennoch hochgradiges Lungenödem entstand (Versuch 33 und 34, Curven 22 und 23), lehrten, dass hier die Nützlichkeit einer Blutentziehung zum Mindesten nicht so gross ist, wie in den Fällen, wo man das Blut nach Verengerung der Aorta diesseits des Hindernisses dem gestauten Theile des Kreislaufes selbst entzieht. Dem steht allerdings ein Versuch mit anderem Resultat entgegen (Versuch 54), hier genügte auch die primäre Blutentziehung von 1/5 der Blutmenge, um nach Aortenverschluss den Eintritt von Lungenödem zu verhindern. In den beiden ersterwähnten Fällen sank der arterielle Blutdruck infolge der Blutentziehung das eine Mal kaum merklich, das andere Mal um die Hälfte. In beiden Fällen aber war der Druck wegen des hohen Anfangsdruckes auch nach der Blutentziehung noch hoch. In dem 3. Falle dagegen war der Druck vor der Blutentziehung blos 60 mm Hg, nach der Blutentziehung nur 40. Diese Differenz erklärt hinlänglich die Verschiedenheit des Resultates, denn je niedriger der Blutdruck im Körperkreislauf ist, um so mehr Blut wird natürlich nach dem Verschlusse der Aorta auf der Körperseite liegen und so der Mitwirkung beim Ansteigen des Pulmonalisdruckes entzogen bleiben.

Wir können also das Resultat der therapeutischen Versuche über Blutentziehungen für die menschliche Pathologie dahin zusammenfassen:

Falls es beim Menschen ein Lungenödem durch Stauung gibt, so ist eine Blutentziehung aus den gestauten Partien eine günstige Einwirkung. Wie gross die zur Erzielung eines irgendwie sicheren Resultates nöthige Blutentziehung beim Menschen sein muss, darüber wissen wir bis jetzt nichts. Da aber beim Kaninchen erst 1/5 der Blutmenge genügt, so ist es wahrscheinlich, dass auch beim Menschen die zur Erzielung jenes sicheren Resultates zu entziehende

1) Bei mikroskopischer Untersuchung der Kaninchenlungen mit artificiellem Lungenödem (Unterbindung des Hilus, kurzes Kochen nach Posner, Härtung in Alkohol) fiel es mir auf, wie schön die Lymphgefässstämme der Lunge hier zur Anschauung kommen.

Digitized by Google

Blutmenge viel grösser ist als die Quantität, welche in der neueren Medicin meist entzogen wird. Aber auch eine schwächere Blutentziehung muss als ein durchaus rationeller Eingriff bezeichnet werden. Sehr viel weniger Aussicht bieten dagegen Blutentziehungen, welche vor Eintritt der Lungenstauung in prophylaktischer Absicht gemacht werden, da in diesem Falle sich die Druckverhältnisse durch die bekannten Regulationsmechanismen innerhalb weiter Grenzen so ausgleichen, als ob der Mensch gar kein Blut verloren hätte. Wenn immer möglich, ist die Blutentziehung aus dem gestauten oder einem rückwärts von der Stauung (stromaufwärts) liegenden Theile des Gefässsystemes, also auf der venösen Seite vorzunehmen und nur im Falle, dass die Venaesection nicht gelingt, würde man zur Arteriotomie schreiten. Die Arteriotomie ist deshalb weniger empfehlenswerth, weil man bei ihr, da doch in den betreffenden Fällen der Körperkreislauf stets darniederliegen wird, nie sicher ist, inwieweit die Blutentziehung auch wirklich dem gestauten Bezirke zu Gute kommt. Ferner geht aus unseren Versuchen hervor, dass nicht nur bei beginnendem, sondern auch bei vollkommen etablirtem Stauungsödem der Lunge die Venaesection noch ein rationeller Eingriff genannt werden muss.

Im Anschluss daran ergibt sich die Contraindication von Transfusionen, die man etwa bei Zuständen, welche mit Lungenödem drohen oder zu solchem bereits geführt haben, wegen Herzschwäche zu machen geneigt sein könnte, aus unseren Beobachtungen von selbst (vgl. die früher erwähnten Versuche 7 und 38). Ob diese Contraindication sich, wie wir sie ableiten, nur auf das Stauungsödem beschränkt oder ob sie, wie vermuthlich die Indication des Aderlasses, für jedes Lungenödem gilt, darüber lässt sich einstweilen nichts Bestimmtes aussagen. Indessen ist das Letztere wahrscheinlich.

Wenn ich am Schlusse noch die Hauptresultate der vorliegenden Arbeit zusammenfasse, so lauten dieselben folgendermaassen:

1. Lungenödem kommt pathologisch niemals nach der Theorie von Welch zu Stande.

2. Die meisten Lungenödeme beim Menschen sind gar keine Stauungsödeme, sondern gehören entweder zu den entzündlichen (local bedingten) oder den mit ihnen nahe verwandten nephritischen oder kachektischen Oedemen.

3. Es gibt wahrscheinlich ein, wenn auch seltenes und wohl nur bei Herzaffectionen vorkommendes Stauungslungenödem, welches

Digitized by Google

unter bestimmten Verhältnissen (vgl. oben) durch Regurgitation des Blutes vom linken Ventrikel aus zu Stande kommt.

4. Blutentziehungen in therapeutischer Absicht sind beim Lungenödem durch Stauung rationell begründet und wirksam, wirksam aber wahrscheinlich auch bei anderen Formen von Lungenödem.

Im Anschluss an die vorstehende Arbeit will ich hier noch eine mir erst in neuerer Zeit bekannt gewordene Form von Lungenödem erwähnen, die sich sehr gut zur weiteren experimentellen Prüfung der Pathologie des Lungenödems zu eignen scheint. Es ist dies das Lungenödem, welches nach den Erfahrungen im hiesigen Thierspital, wie mir Herr Prof. Guillebeau mittheilte, ausserordentlich häufig bei mit Blausäure vergifteten Hunden vorkommt. Ich habe mit freundlicher Bewilligung von Herrn Prof. Guillebeau das dortige Material in dieser Richtung untersucht und gefunden, dass 80 bis 90 Proc. der mit Blausäure vergifteten Hunde sehr starkes, die Trachea mit röthlichem Schaum erfüllendes Lungenödem zeigten, welches durch seine Hochgradigkeit und durch den vermehrten Blutgehalt der Lunge dem bei Kaninchen experimentell erzeugten Lungenödem noch am nächsten kommt. Es kann also hier jedenfalls an eine Entstehung durch Stauung gedacht werden. Jedenfalls kommt aber dieselbe auch hier nicht in der Weise zu Stande, wie Welch annimmt, sonst müsste sich der linke Vorhof in hervorragender Weise mit Blut ausgedehnt finden, was auch bei diesen Hunden nicht der Fall ist. Um die Frage direct zu studiren, habe ich Kaninchen sowohl per os als durch subcutane Injection mit Blausäure vergiftet und während der Vergiftung das blossgelegte Herz besichtigt. Allein diese Versuche waren resultatlos, weil es mir bei Kaninchen nicht gelang, durch die Vergiftung Lungenödem zu erzeugen. Aeussere Verhältnisse erlaubten mir nicht mehr, die nämlichen Versuche beim Hunde auszuführen. Es wäre dies ohne Zweifel von Interesse, indem sich so entscheiden liesse, ob hier das Lungenödem nach der oben dargestellten Theorie durch Regurgitation vom linken Ventrikel aus oder durch irgend einen anderen, uns noch nicht ersichtlichen Stauungsmechanismus zu Stande kommt, oder ob es vielleicht entzündlicher Natur ist. Es wäre das Letztere nicht unmöglich, da die Hunde des Thierspitals, bei welchen ich das Lungenödem fand, die Blausäure alle per os erhalten hatten, wobei an eine locale Einwirkung auf die Lunge gedacht werden kann. Ob die Hunde bei subcutaner Einspritzung der Blausäure auch Lungenödem bekommen,

Digitized by Google

weiss ich nicht. — Ueber das Lungenödem nach Kohlenoxydvergiftung, welches zu ähnlichen Erwägungen Anlass gibt, konnte ich in der Literatur nur sehr dürftige Mittheilungen finden und namentlich habe ich, trotzdem es bei Besprechungen über Lungenödem von manchen Autoren erwähnt wird, nicht recht den Eindruck gewinnen können, dass es eine irgendwie constante oder auch nur sehr häufige Erscheinung sei.

Versuchsprotokolle.

A. Versuche an Hunden.

Versuch 1.

Kleiner Hund. Curare. Künstliche Athmung. Linksseitige Eröffnung des Thorax. Unterbindung der Aorta descendens: Wirkung auf das Herz — 0. Subclaviae und Carotis sinistra verschlossen: Wirkung = 0. Nach 5 Minuten Truncus anonymus unterbunden. Gegen 10 Minuten keine Wirkung. Hierauf künstliche Athmung weggelassen. Allmähliches Erlahmen des ganzen Herzens ohne Flimmerung. Keine Spur von Lungenödem.

Versuch 5.

Kleiner Hund. Morphium 0,04 in eine Fussvene. Künstliche Respiration. Aorta descendens und Subclavia sinistra unterbunden. Kymographische Aufzeichnung vom Ramus inferior arteriae pulmonalis sinistrae und von Carotis sinistra. Hierauf durch Unterbindung von Carotis und Subclavia dextra der gesammte Aortenkreislauf verschlossen. Starkes Ansteigen des Druckes in der linken Carotis, kaum merkliches in der Arteria pulmonalis. Bei Andauer der künstlichen Respiration lebt das Herz noch 2 Stunden. Die Drucke sinken langsam und continuirlich zur Abscisse ab, bis das Herz zu schlagen aufhört. Bei der Section: Lunge trocken.

Doppelcurve I.

Versuch 6.

Kleiner kräftiger Hund. Morphium 0,04 in eine Fussvene. Künstliche Athmung. Druckmessung in dem Ramus inferior arteriae pulmonalis und in der Carotis dextra. Temporäre Compression des linken Vorhofs bringt temporär den Pulmonalisdruck zum deutlichen Ansteigen, den Carotisdruck zum Sinken. Keine Spur von Lungenödem. Unfreiwillige Beendigung des Versuches durch Einreissen des Vorhofs.

Doppelcurve II.

Versuch 7.

Kleiner kräftiger Dachshund: Morphium 0,06 in eine Fussvene. Künstliche Athmung. Druckmessung in der rechten Carotis und dem Ramus inferior arteriae pulmonalis sinistrae. Wegen Sinkens der Herzkraft werden dem Hunde successive 900 ccm ½ proc. Kochsalzlösung in die

Digitized by Google

linke Vena jugularis interna infundirt, worauf sich das Thier erholt. Der weitere Versuch ergibt nun in sehr prägnanter Weise, dass sowohl Zuklemmen der Aorta ascendens, als auch Zuklemmen des linken Vorhofs den Druck in der Arteria pulmonalis erheblich steigert, während gleichzeitig der Carotidendruck sinkt. Am Schlusse des Experimentes wird die Aorta an der genannten Stelle dauernd unterbunden, worauf der Druck in der Arteria pulmonalis eine Zeit lang hoch bleibt, um dann allmählich gegen die Abscisse zu sinken. In der Carotis ist der Druck natürlich sofort nach dem Zubinden gleich 0. Die Section ergibt hochgradiges Lungenödem. Linker Vorhof und Ventrikel stark mit Blut gefüllt.

Doppelcurve III.

Versuch 8.

Kleiner kräftiger Pinscher. Morphium 0,04 in eine Fussvene. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis und Ramus inferior arteriae pulmonalis. Ligatur der Aorta ascendens. Stärkeres Ansteigen des Druckes in der Arteria pulmonalis. Kein Lungenödem.

Doppelcurve IV.

Versuch 10.

Misslungener Versuch. Zubinden der Aorta mit Strychninwirkung combinirt. Kein Lungenödem.

Doppelcurve VI.

Versuch 11.

Kleiner kräftiger Hund. Curare, künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis sinistra und in einem Ast der Arteria pulmonalis sinistra. Injection von 0,0002 Strychnin. nitric. Rapides Ansteigen des Carotisdruckes. In der Arteria pulmonalis ein geringeres Ansteigen des Druckes zu constatiren. Ziemlich starke Steigerung des Pulmonalisdruckes nach Aortenverschluss. Da das Herz aber zu erlahmen beginnt, muss die Aortensperre aufgehoben werden. Das Herz erholt sich nur unvollkommen und neues Zuklemmen der Aorta hat nur unbedeutende Drucksteigerung im Lungenkreislauf zur Folge, trotz Wiederholung der Strychnininjection. Section: Kein Lungenödem.

Doppelcurve VII.

Versuch 12.

Kleiner kräftiger Dachshund. Morphium, künstliche Athmung. Es gelingt nicht, durch Quetschung und Faradisirung des linken Ventrikels denselben isolirt zum Stillstehen zu bringen oder Lungenödem zu erzeugen.

Doppelcurve VIII.

Versuch 14.

Mittelgrosser Hund. Morphium 0,06. Künstliche Athmung. Druckmessung in Femoralis sinistra und Ramus inferior arteriae pulmonalis. Es wird versucht die Aorta ascendens gleichzeitig mit den Coronararterien zum Verschlusse zu bringen. Durch den Truncus arterios. anonymus wird

Digitized by Google

nach peripherer Unterbindung desselben eine, an einer Glasröhre festgebundene dünne Gummiblase eingeführt und vorsichtig bis zu den Semilunarklappen vorgeschoben. Die richtige Lagerung des Instrumentes wird durch Nachfühlen controlirt. Wurde nun die Blase von der Glasröhre aus mittelst physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, so hatte dies sofort ein Schlechtwerden der Herzaction ohne die geringste Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis zur Folge. Auch Zuklemmen des linken Ventrikels mittelst einer starken federnden Pincette brachte den Druck in der Pulmonalarterie nicht zum Steigen. Dagegen trat sehr bald nach diesem Eingriff die von Cohnheim und Schulthess beschriebene Flimmerung und kurz darauf Herzstillstand ein. Kein Lungenödem.

Doppelcurve X.

Versuch 20.

Mittelgrosser Hund. Morphium. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis und Ramus inferior arteriae pulmonalis sinistrae. Zuklemmung des linken Vorhofs mit einer Federpincette. Es tritt in der Arteria pulmonalis unter starker dyspnoëtischer Spontanathmung sofort eine ziemlich starke Drucksteigerung ein. Der Versuch unterbricht sich aber von selbst, da schon ca. 1 Minute nach dem Eingriff unter Flimmern Herzstillstand erfolgt. Kein Lungenödem.

Doppelcurve XI.

Versuch 21.

Mittelgrosser kräftiger Hund. Morphium 0,08 in eine Fussvene. Künstliche Athmung. Druckmessung in der Arteria femoralis und in einem Ast der Arteria pulmonalis sinistra. Auf partielle Zuklemmung des linken Vorhofs mittelst einer Federpincette erfolgt starke Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis mit praller Spannung des linken Vorhofs. Der Herzstillstand am Ende des Versuches tritt allmählich und ohne Flimmern ein. Section: Starkes Lungenödem.

Doppelcurve XII.

Versuch 22.

Kleiner kräftiger Hund. Morphium und Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in der Arteria femoralis sin., im Ramus inferior arteriae pulmonalis sin. und im linken Ventrikel (Einführung einer seitlich offenen Glasröhre in den linken Ventrikel durch das linke Herzohr). Der Stamm der Aorta ascendens wird in einen Schlingenschnürer gefasst und stenosirt bis zum Absinken des arteriellen Druckes und zum Verschwinden der Carotispulse. Es zeigt sich, dass dies auf den Druck in der Arteria pulmonalis nur eine höchst geringe Wirkung hat. Ganz unbedeutende Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis, nicht so stark wie bei völligem Verschluss der Aorta. Bei der Section kein Lungenödem.

Dreifache Curve XIII.

Versuch 23.

Kräftiger Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Art. femoralis sin., Ramus inferior art. pulmonalis und linkem Ventrikel.

Digitized by Google

Successiv stärkere Verengerung der Aorta ascendens vermittelst eines Schlingenschnürers bis zum Aufhören der Pulse. Keine Drucksteigerung in der Pulmonalarterie. Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XIV.

Versuch 24.

Kleiner kräftiger Pinscher. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Arteria femoralis dextra, Ramus inferior art. pulmonalis sin. und linkem Ventrikel. Allmähliche Verengerung der Aorta. Erst in dem Moment, wo der Druck in der Femoralis stark absinkt, tritt Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis ein. Diese Drucksteigerung hält aber nur kurze Zeit an. So lange der periphere Arteriendruck, wenn auch unter Verschwinden der Pulswellen in der Femoralis gut bleibt, hat die Aortenverengerung auf den Druck in der Pulmonalis keine Wirkung, obschon der linke Ventrikel unter sehr hohem Druck arbeitet. Dieser für den Versuch, den linken Ventrikel durch Mehrarbeit schliesslich allein oder stärker als den rechten zum Erlahmen zu bringen, wünschbare Zustand wird wiederholt während des Experimentes vorübergehend herbeigeführt. Die Bemühung, ihn endlich dauernd zu erhalten, scheitert an dem Eintritt von Herzstillstand unter Flimmern. Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XV.

Versuch 25.

Kräftiger kleiner Hund. Curare in eine Halsvene. Künstliche Athmung. Dreifache Druckmessung wie im vorigen Versuch. Starke Stenosirung der Aorta hat zunächst keinen Einfluss auf den Druck in der Arteria pulmonalis. Erst gegen Ende des Versuches tritt bei zunehmender Verengerung eine mässige Drucksteigerung auf, allein ohne dass hiermit eine auffallende Veränderung des Femoralisdruckes verbunden ist. Möglicherweise handelte es sich um Gerinnung in der Femoralis, was aber schwer zu entscheiden ist, da die Pulse in der Femoralis schon durch die Stenosirung verschwinden. Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XVI.

Versuch 26.

Kräftiger Pinscher. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessungen wie in den vorhergehenden Versuchen. Gleicher Eingriff. Es gelingt nicht, den Pulmonalisdruck durch Stenosirung der Aorta erheblich zu steigern. Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XVII.

Versuch 27.

Kräftiger Pinscher. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in der Arteria femoralis und im linken und rechten Ventrikel von Vena jugularis dextra und linkem Herzohr aus. Successive Stenosirung der Aorta. Es gelingt nicht, den Druck in dem linken Ventrikel (wie in Versuch 24) isolirt zu steigern und so den linken Ventrikel allein mehr arbeiten zu lassen und zu ermüden. Der Druck steigt vielmehr immer auch gleichzeitig in dem rechten Ventrikel, aber nicht genügend, um

Digitized by Google

Lungenödem zu erzeugen. Unfreiwillige Beendigung des Versuches durch Herzstillstand unter Flimmerung. Section: Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XVIII.

Versuch 28.

Kräftiger kleiner Hund. Curare. Künstliche Respiration. Druckmessung in der linken Carotis und in beiden Ventrikeln. Aehnlicher Plan wie in Versuch 24 und 27. Bei Verengerung der Aorta steigt zunächst nur der Druck im linken Ventrikel. Es wird versucht, den linken Ventrikel isolirt zu ermüden, dadurch, dass man ihn in diesem Zustande der Mehrarbeit längere Zeit sich selbst überlässt. Die innerhalb der beschränkten Versuchsdauer dem linken Ventrikel aufgebürdete Mehrarbeit genügt aber nicht, um ihn isolirt zum Erlahmen zu bringen, was sich durch Steigerung des Druckes im rechten Ventrikel hätte verrathen müssen. Die Steigerung des Druckes im rechten Ventrikel, beziehungsweise im Lungenkreislauf tritt vielmehr erst dann ein, wenn durch stärkere Verengerung der Aorta das Hinderniss dem linken Ventrikel acut unüberwindlich wird. In diesem Zustande, wo beide Ventrikel unter höherem Druck arbeiten, wird das Herz sich selbst überlassen. Es erfolgt Herzstillstand unter Flimmern. Section: Kein Lungenödem.

Dreifache Curve XIX.

Versuch ohne Nummer.

Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Ramus inferior art. pulmonalis und carotis. Partielle Vorhofscompression. Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis mässig. Section: Kein Lungenödem.

Doppelcurve XX.

Versuch 36.

Mittelgrosser Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in einem Zweig der Art. pulmonalis und in der Carotis. Es gelingt, durch partielle Zuklemmung des linken Vorhofs den Druck in ähnlicher hochgradiger Weise in die Höhe zu treiben, wie in Versuch 21, wo wir starkes Lungenödem erhielten. Das Herz fängt aber sehr bald zu flimmern an und steht dann still, so dass wegen der kurzen Dauer der Drucksteigerung bei der Section kein Lungenödem zu finden ist.

Doppelcurve XXIV.

Versuch 38.

Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Art. pulmonalis und carotis. Es wird dem Thier zur Hebung des Blutdruckes eine grosse Transfusion von physiologischer Kochsalzlösung in eine Vene gemacht. Der Druck steigt hierauf in der Carotis auf 100 mm Hg, in der Arteria pulmonalis auf 35 mm. Der Hund stirbt, ohne dass irgend etwas Anderes mit ihm vorgenommen werden konnte. Section: Hochgradiges Lungenödem.

Curve nicht fixirt.

Digitized by Google

Versuch 39.

Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis und Ramus inferior arteriae pulmonalis. Durch partielle Vorhofszuklemmung lässt sich der Druck in der Arteria pulmonalis nur wenig in die Höhe treiben. Eine Blutentziehung aus der Vena jugularis setzt ihn sofort wieder herunter. Leichtes Drücken auf das Abdomen steigert den Druck in der Arteria pulmonalis. Section: Kein Lungenödem.

Doppelcurve XXV.

Versuch 40.

Hund von 4500—5000 g Körpergewicht. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis und Arteria pulmonalis. Versuch über Vorhofzuklemmung und den Einfluss von Blutentziehungen auf den gesteigerten Lungenarteriendruck. Es gelingt, durch partielle Zuklemmung des linken Vorhofs ohne Weiteres den Druck in der Lungenarterie stark zum Steigen zu bringen. Nachdem die Drucksteigerung eine Zeit lang gedauert hat, beweist die Resection eines Stückes Lunge das Vorhandensein von starkem Lungenödem. Blutentziehung aus der Femoralvene fällt zu spärlich und langsam aus, als dass sich sofort ein Einfluss auf den Lungenarteriendruck zeigen könnte. Blutentziehung aus der Femoralarterie dagegen bringt den Pulmonalisdruck sofort zum Sinken. Es wurden im Verlauf des Versuches zur Hebung des Blutdruckes zweimal je 100 ccm 6 pro mille Kochsalzlösung infundirt. Blut wurden im Ganzen ca. 90 ccm entzogen. Nach Wegnahme der Vorhofsklemme schlägt das Herz mit normalem, aber allmählich sich der Abscisse nähernden Drucke noch ca. 2 Stunden weiter. Die Section ergab zwar immer noch deutliches Lungenödem. Dasselbe scheint aber viel geringer zu sein als zur Zeit, wo das Lungenstück resecirt wurde. Zu bemerken ist noch, dass zur Zeit, wo durch die Resection Lungenödem constatirt wurde, der Einfluss der künstlichen Athmung dennoch ein sehr deutlicher war. Denn sobald dieselbe für kurze Zeit ausgesetzt wurde, traten die Zeichen der Erstickung ein: Starkes Ansteigen des Druckes in beiden Kreisläufen.

Doppelcurve XXVI.

Versuch 41.

Mittelgrosser Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis sinistra, Aorta ascendens (durch ein von der Carotis dextra her eingeschobenes Glasrohr) und in einem Ast der Arteria pulmonalis. Successiv stärkere Verengerung der Aorta jenseits der Mündung der Aortencanüle. Es gelingt dadurch, den Druck in der Arteria pulmonalis mässig, aber lang anhaltend zu steigern. Versuch durch Gerinnungen in den Canülen und oft wiederholte Ausspritzung derselben mit Kochsalzlösung gestört. Section: Starkes Lungenödem. Herz blutig suffundirt.

Dreifache Curve XXVII.

Versuch 47.

Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Pulmonalis und Carotis. Lungenödem durch partielle Vorhofszuklemmung.

Doppelcurve XXXIII.

Digitized by Google

Versuch 48.

Hund. Curare. Künstliche Athmung. Druckmessung in Pulmonalis und Carotis. Durch partielle Vorhofszuklemmung gelingt es nicht, den Druck in der Arteria pulmonalis zu steigern. Der Hund wird deshalb benutzt zu einem Versuch über Verengerung (nicht Verschluss) von Coronararterienästen. Ein Hauptast des linken Ventrikels wird verengert durch Unterbindung über einem konischen Metallstäbchen und Zurückziehen desselben. Es hat dies jedoch nicht isolirte Schwächung des linken Ventrikels, sondern wie die Unterbindung der Coronararterien nach Cohnheim und Schulthess Herzstillstand unter Flimmern zur Folge. Kein Lungenödem.

B. Versuche an Kaninchen.

(Sämmtlich ohne Curare und Morphium.)

Versuch 2.

Kaninchen. Unterbindung der Aorta und aller ihrer Aeste mit Ausnahme einer Subclavia. Starkes Lungenödem.

Versuch 3.

Kaninchen. Mayer'scher Versuch (Unterbindung der Subclaviae und Carotiden). Kein Lungenödem.

Versuch 4.

Kaninchen. Ebenso. Kein Lungenödem.

Versuch 9.

Ziemlich grosses Kaninchen. Künstliche Athmung. Druckmessung in Arteria pulmonalis und Carotis. Unterbindung der Aorta ascendens. Pulmonalcurve durch Gerinnungen gestört. Starkes Lungenödem.

Doppelcurve V.

Versuch 13.

Mittelgrosses Kaninchen. Gleicher Versuch. Starke Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis nach Aortenverschluss. Starkes Lungenödem.

Doppelcurve IX.

Versuch ohne Nummer.

Mittelgrosses Kaninchen. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle her. Künstliche Athmung. Druckmessung in Carotis dextra. Es gelingt nicht, durch Einspritzung einer Lösung von Kalisalpeter in Traganthschleim in das Fleisch des linken Ventrikels diesen isolirt zum Erlahmen zu bringen. Beide Ventrikel erlahmen schliesslich gleichzeitig.

Versuch 29.

Kaninchen von 1800 g Körpergewicht. Künstliche Athmung. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Versuch, den Eintritt von Lungenödem durch eine Blutentziehung zu verhindern. Einbindung einer Canüle in das periphere Ende der Vena jugularis dextra. Ligatur der Aorta und ihrer Aeste mit Ausschluss der Carotis dextra.

Digitized by Google

Sowie der linke Vorhof anfängt zu schwellen, wird versucht, aus der rechten Vena jugnlaris Blut zu entziehen, was nicht gelingt, da sie thrombirt ist. Auch die linke Jugularis liefert angestochen kein Blut, da die linke Carotis verschlossen ist. Es wird deshalb der prall gespannte linke Vorhof angestochen und so ca. 15 ccm Blut entzogen. Hierauf wird die Oeffnung im linken Vorhof mit einer Pincette zugeklemmt. Der linke Vorhof schwillt nun nicht mehr an und das Herz arbeitet noch lange Zeit ungestört weiter. Bei der Section kein Lungenödem.

Versuch 80.

Kaninchen von 1600 g Körpergewicht. Künstliche Athmung. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Aorta und ihre Aeste ausser Carotis sinistra zugemacht. Entziehung von 12 ccm Blut aus der linken Vena jugularis setzt die Spannung im linken Vorhof und somit im Lungenkreislauf sofort herunter. Dieselbe tritt wieder ein, als die linke Carotis auch noch zugeklemmt wird. Die Klemme an der linken Carotis wird wieder abgenommen und das Herz lebt nun ohne Störung weiter, bis es nach ca. 1 Stunde durch Weglassen der künstlichen Athmung getödtet wird. Kein Lungenödem.

Versuch 81.

Versuch über die Beseitigung bereits vorhandenen Lungenödems durch eine Venaesection.

Kaninchen von 1450 g Gewicht. Zur künstlichen Athmung wird eine Glascanüle benutzt. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Unterbindung der Aorta und ihrer Aeste mit alleiniger Freilassung der Subclavia sinistra. Starkes Anschwellen des linken Vorhofs. Nach 25 Minuten erscheinen bei der Exspiration in der Tracheotomiecanüle Blasen von Oedemflüssigkeit. Blutentziehung aus Vena jugularis sinistra, und da dies nicht genügend gelingt, aus dem peripheren Theil der Carotis sinistra. Nach Entnahme von 12 ccm Blut ist der linke Vorhof zum Normalvolumen zurückgekehrt. Nach einiger Zeit schwillt er von Neuem etwas an. Entziehung von 3 weiteren ccm genügen, um ihn wieder zur Verkleinerung zu bringen. Das Herz lebt nun bei fortdauernder künstlicher Athmung noch $3^1/_2$ Stunden nach der Venaesection und erlahmt nur ganz allmählich. Die Flüssigkeitsblasen in der Canüle verschwanden bald nach der Blutentziehung. Die Section ergibt zwar noch etwas blutreiche Lungen, aber kein Oedem. Die grossen und kleinen Bronchen sind vollkommen leer.

Versuch 82.

Kaninchen. Wiederholung des oben ohne Nummer angeführten Herzgiftversuches. Druckmessung in der Carotis. Kein Erfolg.

Curve XXI.

Versuch 83.

Versuch über palliative Wirkung der Blutentziehungen gegen Lungenödem.

Kaninchen von 1350 g Körpergewicht. Künstliche Athmung. Druckmessung in einer Carotis. Blutentziehung von im Ganzen 15 ccm Blut

Digitized by Google

in verschiedenen Portionen. Der Blutdruck geht dabei nur sehr wenig herunter. Vollständiger Verschluss des Aortenstammes bewirkt nun trotz der vorausgegangenen Blutentziehung hochgradiges Lungenödem. Trotz Fortsetzung der künstlichen Athmung schlägt das Herz nur noch ca. 20 Minuten weiter.

Curve XXII.

Versuch 34.

Aehnlicher Versuch.

Kaninchen von 1500 g Körpergewicht. Künstliche Athmung. Druckmessung in einer Carotis. Entziehung von 20 ccm Blut. Der Carotisdruck sinkt infolge davon etwa auf die Hälfte. Verschluss des Aortenstammes. Starkes Lungenödem.

Curve XXIII.

Versuch 35.

Kaninchen. Nach Verschluss der Aorta und ihrer Aeste, ausser Carotis dextra, tritt kein Lungenödem auf. Die Ursache war wohl ein sehr starker Blutverlust während der Operation.

Versuch 37.

Kaninchen. Lungenödem nach Zubinden des Aortenstammes. — (Zur Demonstration ausgeführt.)

Versuch 42.

Mittelgrosses Kaninchen. Künstliche Athmung. Druckmessung in einer Carotis. Verschluss der übrigen Aortenbahnen. Rasches Absterben des Herzens, so dass der Versuch (über die Wirkung der Blutentziehung) nicht vollendet werden konnte. Starkes Lungenödem.

Curve XXVIII.

Versuch 43.

Sehr kräftiges Kaninchen. Künstliche Athmung. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Unterbrechung der gesammten Aortenbahn. Die eine Carotis ist durch die Manometercanüle verschlossen. Versuch über die Erlahmung des linken Ventrikels nach Aortenverschluss. Das Herz lebt bei künstlicher Athmung nach dem Eingriff noch $^1/_2$ Stunde. Der arterielle Druck bleibt sehr lange hoch. Lungenödem wurde schon bald nach dem Verschluss der Aorta durch Resection eines Stückchens Lunge constatirt. Keine Zunahme der vorhandenen prallen Spannung des linken Vorhofs zur Zeit des Heruntergehens des arteriellen Druckes. Beide Ventrikel erlahmen gleichzeitig. Starkes Lungenödem.

Curve XIX.

Versuch 44.

Kaninchen. Misslungener Herzgiftversuch (wie oben Versuch 32).

Curve XXX.

Versuch 45.

Sehr kräftiges Kaninchen von 1950 g Körpergewicht. Künstliche Athmung. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Druck-

Digitized by Google

messung in einem Ast der Art. pulmonalis und carotis sinistra. Die Carotis dextra durch eine Blutentziehungscanüle verschlossen. Nach Unterbindung der übrigen Aortenäste und der Aorta descendens tritt starke Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis ein. Dieselbe kehrt aber sofort zur Norm zurück, als dem Thiere 20 ccm Blut aus der Carotis dextra entzogen werden. Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis und Spannung des linken Vorhofs tritt während des ganzen Versuches nicht mehr ein, selbst dann nicht, nachdem das Thier eine Infusion von 20 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung in die Arteria pulmonalis bekommen hat. Die Section ergibt Lungenödem, das aber nur die kleineren Bronchen mit Flüssigkeit erfüllt. Der therapeutische Eingriff war offenbar etwas zu spät erfolgt.

Doppelcurve XXXI.

Versuch 46.

Kaninchen. Künstliche Athmung. Entblössung des Herzens von der linken Brusthöhle aus. Druckmessung in einem Ast der Arteria pulmonalis und einer Carotis. Unterbindung der Hirnarterien nach Mayer hat gar keinen Einfluss auf den Druck in der Lungenarterie. Nach Aortenverschluss starke Drucksteigerung in der Pulmonalis. Ziemlich rasches Erlahmen des Herzens (Heruntergehen des Carotisdruckes). Die Drucksteigerung in der Arteria pulmonalis ist aber sofort nach dem Eingriff eingetreten und nicht von der Erlahmung des linken Ventrikels abhängig. Starkes Lungenödem.

Doppelcurve XXXII.

Versuch 49.

Kaninchen von 2500 g. Ohne künstliche Athmung. Zubindung des ganzen Aortenkreislaufes. Tod nach wenigen Minuten. Starkes Lungenödem.

Versuch 50.

Kaninchen von 2000 g Gewicht. Künstliche Athmung. In einer Carotis Druckmessung, in der anderen ein Blutentziehungsrohr. Der Carotisdruck steigt nach Zubindung der übrigen Aortenbahn colossal an. Nach Entziehung von 20 ccm Blut aus der anderen Carotis sinkt er bis zur Norm. Tod nach ca. 10 Minuten. Keine Spur von Lungenödem.

Versuch 51.

Kaninchen von 2175 g Gewicht. Versuchsanordnung wie im vorigen Experiment. Entziehung von 10 ccm Blut genügt nicht, um das Auftreten von hochgradigem Lungenödem zu verhindern.

Versuch 52.

Kaninchen von 1750 g Gewicht. Anordnung wie im vorigen Versuch. Entziehung von 15 ccm Blut genügt nicht, um das Lungenödem ganz zu verhindern. Jedoch bleibt dasselbe mässig und erfüllt nicht, wie sonst, die ganze Trachea mit Flüssigkeit, sondern nur die feineren Bronchen.

Digitized by Google

Versuch 53.

Kaninchen von 1820 g Körperwicht. Versuch wie Nr. 50. Entziehung von 20 ccm Blut verhindert den Eintritt von Lungenödem vollständig.

Versuch 54.

Kaninchen von 1900 g Gewicht. Präventive Entziehung von 20 ccm Blut. Während der Operation schon etwas Blutverlust. Nach Aortenverschluss schlägt bei künstlicher Athmung das Herz noch über 1 Stunde weiter. Kein Lungenödem.

C. Versuche 15, 16, 17, 18, 19.

Versuche an Ratten, ohne deutliches Resultat.

Befunde, betreffend Lungenödem, bei den secirten Herzfehlern der medicinischen Klinik zu Bern.[1])

1. Hofstetter-Stoll, Anna. Insufficienz und Stenose der Mitralis. Insufficienz der Tricuspidalis. Ueber Lungenödem keine bestimmte Angaben.
2. Witschi, Joh. Idiopathische Herzvergrösserung. Infarcte. Kein Lungenödem.
3. Stettler, Marie, 15 Jahre alt. Insufficienz und Stenose der Mitralis. Insufficienz der Aorta. Vielleicht Insufficienz der Tricuspidalis. Kein Lungenödem.
4. Widmer-Burkhalter, Elise, 30 Jahre. Insufficienz der Aorta und Mitralis. Phthise. Kein Lungenödem.
5. Krähenbühl, Magdalena, 41 Jahre. Stenose der Mitralis. Kein Lungenödem.
6. Tobler, Adolf, 46 Jahre. Idiopathische Herzvergrösserung. Starkes Lungenödem. Von der einen Lunge erwähnt, dass sie blutreich gewesen sei.
7. Zbinden, Jakob, 40 Jahre. Mitralinsufficienz. Kein Lungenödem.
8. Lüthi, Marie, 45 Jahre. Mitral- und Tricuspidalinsufficienz. Kein Lungenödem.
9. Antenen, Magdalena. Insufficienz und Stenose der Mitralis. Sehr geringes Lungenödem (diffus?).
10. Tschanz-Hurni, Elisabeth, 63 Jahre. Stenose und Insufficienz der Mitralis. Kein Lungenödem.
11. Oesch, Rosina, 31 Jahre. Insufficienz de Mitralis, Aorta und Tricuspidalis. Kein Lungenödem.
12. Wenger, Jacob. Totale Synechie des Pericards. Kein Lungenödem.

---

1) Die abgekürzte Bezeichnung „kein Lungenödem" bedeutet in diesem Protokollauszuge nur, dass starke diffus verbreitete und mit Hyperämie verbundene, als durch Stauung bedingt aufzufassende Lungenödeme nach der ganzen Beschreibung der Sectionsbefunde auszuschliessen waren. Localisirte „entzündliche" Oedeme sind hierbei nicht ausgeschlossen.

Digitized by Google

13. Schatzmann, 40 Jahre. Insufficienz der Aorta und Mitralis. Starke Erweiterung aller Höhlen. Linke Lunge durch das Herz comprimirt. Starkes blutig-schaumiges Lungenödem. Beide Vorhöfe ausgedehnt. Lungenödem 2 Tage lang klinisch constatirt.
14. Platel, Adele. Insufficienz der Aorta. Kein Lungenödem.
15. Blum, Rudolf, 36 Jahre. Stenose der Aorta. Insufficienz der Mitralis und (blos klinisch nachweisbar) der Aorta. Kein Lungenödem.
16. Haldimann, Elise. Mitralinsufficienz. Kein Lungenödem.
17. Müller, Lisbeth, 59 Jahre. Aortenstenose, wahrscheinlich mit Mitralinsufficienz. Kein Lungenödem.
18. Kräuchi, Marie, 32 Jahre. Insufficienz und Stenose der Mitralis. Kein Lungenödem.
19. Glatz, Joh., 57 Jahre. Cor bovinum et adiposum. Nephritis. Oedem der Extremitäten. Starke hydropische Ergüsse. Kein Lungenödem.
20. Luginbühl, Joh., 60 Jahre. Idiopathische Herzvergrösserung. Herzostien stark erweitert. In dem Sectionsbericht steht nur die Angabe „Lungenödem", ohne Bemerkungen über den Grad desselben und über Blutgehalt.
21. Bürger, Joh. Samuel, 46 Jahre. Mitralinsufficienz. Lungenödem. Lungen blutreich. Erweiterung des linken Ventrikels. Es bestand starke Albuminurie (Nephritis?). Das Lungenödem kann daher nicht sicher als Stauungsödem aufgefasst werden.
22. Feller-Stoll, Katharine, 37 Jahre. Embolie der Lungenarterie. Stamm der einen Seite ganz verschlossen, der der anderen partiell. Tod unter Krämpfen. Kein Lungenödem.
23. Matthys, Jakob, 18 Jahre. Stenose der Mitralis. Lungeninfarcte, Pleuritis. Kein Lungenödem.
24. Tanner, Elisabeth, 59 Jahre. Aneurysma und Insufficienz der Aorta. Infarcte. „Lungenödem". „Lunge blutarm".

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

Digitized by Google

FRIEDRICH THEODOR von FRERICHS.

NEKROLOG.

Digitized by Google

Digitized by Google

FRIEDRICH THEODOR VON FRERICHS.

Vorgetragen am 23. März 1885 im ärztlicheu Verein zu Königsberg i. Pr.

Am 14. März ist Friedrich Theodor von Frerichs verschieden, der Nestor der medicinischen Kliniker Deutschlands und der bekannteste und über alle Lande berühmteste von ihnen.

Frerichs ist in Aurich, einer kleinen Stadt Ostfrieslands, am 24. März 1819 geboren, er studirte von 1839 ab in Göttingen, war dort Privatdocent und Professor e. o.; 1849 kam er als medicinischer Kliniker nach Kiel, von dort 1851 nach Breslau und bereits 1859, 40 Jahre alt, nach Berlin.

In Göttingen bereits ward seine hervorragende Begabung in jeder Weise anerkannt und seine Laufbahn über Kiel und Breslau nach Berlin glich einem Triumphzug. Begeisterte Verehrung zollten ihm die Studirenden, rückhaltlose Anerkennung fand er überall bei den Sachverständigen. Hochgeachtet als Gelehrter und Forscher, als Kliniker und Lehrer, als Diagnost und Arzt zog er in Berlin ein. Hier hat er 25 Jahre gewirkt. — Er ist der gefeierte klinische Lehrer, der er war geblieben, und die Schule, als deren Haupt er dastand, hat sich in ununterbrochenem Ansehen gehalten. Eine nicht geringe Zahl von bedeutenden Arbeiten auf dem Gebiete der Pathologie ist aus dieser Schule hervorgegangen, und wir Alle, seine Schüler, werden unserem Lehrer bis übers Grab hinaus dankbar bleiben.

Ich habe unter ihm meine Lehrjahre durchgemacht und ihn als klinischen Lehrer, wie als klinischen Diagnosten durch 9 Jahre würdigen gelernt.

Sein klinischer Vortrag war von hervorragend schöner Form; stark lapidar gefärbt, klang er aus seinem Munde stets einfach ernst und oft höchst effectvoll. Seine Darstellung war in hohem Maasse klar und plastisch; ich stehe nicht an, ihn als den bedeutendsten

Digitized by Google

Redner unter allen denen zu bezeichnen, welche ich je von einem medicinischen Katheder hörte.

In ihrem Inhalte waren seine Vorträge knapp gehalten. Frerichs hielt sich stets, so lange ich ihn hörte, an die Hauptpunkte, sowohl in der Besprechung des betreffenden Kapitels der Krankheitslehre, als auch in der Schilderung des Falles. Das, was er gab, wusste er durch lebensfrisch vorgeführte Beispiele aus seiner Erfahrung, durch klare kurze anatomische und physiologische Exposés aufs Anschaulichste zu demonstriren.

So war Frerichs auch als Diagnost: er hielt sich durchaus an die wesentliche Erscheinung des Falles und wusste ihm diese zuweilen mit erstaunlicher Sicherheit abzugewinnen. Kleinigkeitskrämerei, wie sie den, welcher sich in den Fall vertieft, so leicht stört, war ihm fern. Soweit das Wesentliche im Krankheitsbilde sich als der klare Ausdruck der Störung eines einfach physiologischen Vorganges darstellte, verstand er es meisterhaft, der Diagnose die physiologische Entwicklung zu geben.

An der Entwicklung, welche die Medicin in der Mitte dieses Jahrhunderts in Deutschland nahm, hat Frerichs wirksam mitgearbeitet.

Sein Streben, die Pathologie so weit wie irgend möglich als Naturwissenschaft zu behandeln, hat er oft auch mit Worten kundgethan; dies war ganz ernst gemeint. Seine beiden Hauptwerke: „Die Bright'sche Nierenkrankheit" und „Die Klinik der Leberkrankheiten", legen von der Energie und Kühnheit seines Strebens, Themata der speciellen Pathologie nach naturwissenschaftlicher Methode abzuhandeln, den vollgültigsten Beweis ab.

Auch später hat er sich hierin wohl nicht geändert. Aller Dogmatismus und Doctrinarismus blieb ihm ein Gräuel; seine Lieblinge waren die alten Franzosen, Cruveilhier, Louis und die Engländer Bell, Bright etc.

Als Forscher hat Frerichs sich in der Pathologie des Stoffwechsels einen unvergesslichen Namen erworben. Die grosse That seines Lebens ist die Entdeckung vom Vorkommen des Leucin und Tyrosin im Harne bei Krankheiten. Diese Entdeckung hat im höchsten Maasse befruchtend auf die Lehre vom Stoffwechsel gewirkt. Nächstdem ist seine wichtigste Arbeit die mit Wöhler und wohl auf dessen Anregung unternommene Untersuchung: „Ueber die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergang in den Harn erleiden" (1849). Die Reihe der von Frerichs und

Digitized by Google

Wöhler durch diese Untersuchung angeregten Arbeiten ist fast endlos und es ist das von ihnen zuerst angewandte Experiment längst zur physiologischen Methode geworden.

Zu Frerichs berühmtesten Werken gehört seine grosse Arbeit über die Verdauung. Sie steht ebenbürtig neben den zahlreichen epochemachenden Arbeiten in Wagner's grossem Handwörterbuch der Physiologie da. Sie ist in der Methodik mustergültig und hat nicht wenig neue Thatsachen gelehrt, welche noch heute gelten, so über die Physiologie und Pathologie der Magenverdauung und die Umwandlungen, welche die Galle im Darmkanal erleidet u. s. w. Frerichs hat diesen Arbeiten auch seine Untersuchungen über den Harnstoff als Maass des Stoffwechsels eingefügt.

Es waren diese Untersuchungen ihrer Zeit von grossem Werthe. Frerichs trat in ihnen gegen die Liebig'sche Unterscheidung der Nahrungsmittel in plastische Nahrungsmittel und in Respirationsmittel auf. — Man kann diese seine Arbeit trotz ihrer irrthümlichen Grundanschauung (Frerichs will den Hungerstoffwechsel zum Maasse des normalen Stoffwechsels erheben) zu den Vorläufern der späteren so erfolgreichen Untersuchungen von Bischoff und Voit zählen.

Frerichs Werke über „Die Bright'sche Nierenkrankheit" und „Die Klinik der Leberkrankheiten" sind bereits erwähnt.

Erstere hat ihrerzeit sehr fruchtbar gewirkt und sie ist als zeitgemässe Leistung betrachtet von hohem Werthe. Die Klinik der Leberkrankheiten ist ein Torso geblieben. Der erste Theil hat auf weite Kreise der Pathologen fast fascinirend gewirkt, vor Allem durch die wunderschöne Darstellung und durch seine Mittheilungen über die acute Leberatrophie (Leucin und Tyrosin) und die Melanämie. Frerichs hat es verstanden, durch Einflechtung dieser jenem Bande ein eigenes Gepräge zu geben, einen Glanz wie von einer über hochwichtigen Krankheitsgebieten neu aufgehenden Sonne. Nach langen Jahren vollständigen Schweigens hat Frerichs dann noch kurz vor seinem Tode 2 Aufsätze und eine grössere Monographie über Diabetes veröffentlicht. Auch diese Arbeiten bringen manche werthvolle Thatsache und haben viel Anerkennung gefunden.

Soweit eine kurze Skizze von Frerichs Leistungen. Sie gibt das Bild eines Lebens, reich an Arbeit und Erfolgen, doch keines von seiner Persönlichkeit.

Im gewöhnlichen Sinne dieses Wortes ein Bild von seiner Persönlichkeit zu entwerfen, halte ich nicht für meine Aufgabe. Ich glaube ganz allgemein, dass so complicirte Charaktere, wie sie hoch-

Digitized by Google

begabte Persönlichkeiten zu besitzen pflegen, schwer und selten klar zu legen sind. Die Triebfedern des eigenen Handelns sind ja meist dem Handelnden selbst ganz unklar, wie sollte sie der fernstehende Beobachter enträthseln? Vollends gilt dies für Frerichs, der im persönlichen Umgange sich wenig gab und von dem mir jedenfalls ein brauchbarer Nachlass, etwa von Correspondenzen oder Aehnlichem nicht vorliegt.

Auch ist es meiner Ansicht nach weder schön noch erspriesslich, über einen Verstorbenen öffentlich zu Gericht zu sitzen und nach seinem Werthe, nach der Stellung zu ihm und nach der eigenen Gesinnung entweder in enthusiastischem Lob ihn zu erheben, oder gar durch das verschwiegene wie durch das offen gefällte Urtheil ihn herabzusetzen.

Eines aber darf man nicht unterlassen: was von dem Dahingegangenen klar und offen und über jede Deutung erhaben in seinen Werken vorliegt, dies soll man sich mit offenen Augen ansehen, den Blick nicht nur auf die geschriebenen Zeilen, sondern auf den Mann, der sie schrieb, gerichtet.

Thun wir dies, so finden wir eine höchst auffällige Thatsache in Frerichs' Leben. Der Mann, welcher im Verlauf von wenig mehr wie 15 Jahren 34 Werke geschrieben hat und durch die allgemeine Tüchtigkeit derselben und die hervorragenden Leistungen in einzelnen derselben sich im Alter von 40 Jahren an die Spitze der Gelehrten seines Faches aufschwang, der ist während der besten Jahre seines Lebens, vom vierzigsten Jahre ab bis kurz vor seinem Tode ganz unproductiv gewesen.

Es ist dies eine Thatsache, die nicht übersehen werden kann und also auch hier nicht übersehen werden darf.

Seine Productivität hört mit dem Momente auf, in welchem er Berlin betritt, denn schon der zweite Band seiner Leberkrankheiten, der noch in Berlin geschrieben wurde, lässt von dem früheren Frerichs' wenig mehr erkennen; ein früher Herbst, nach einem glänzenden Frühling, so steht er neben jenem ersten Bande da.

Ich glaube nicht, dass Berlin selbst die Schuld hieran trägt. Jedenfalls — das glaube ich nach meiner persönlichen Kenntniss von Frerichs in jenen Zeiten vertreten zu können — ist Berlin nicht sein Capua geworden. Seine klinische Thätigkeit, seine Praxis, die Geselligkeit, sie nahmen ihn in Breslau vielmehr in Anspruch als in Berlin, und doch war er dort daneben noch so thätig productiv. War sein Interesse an wissenschaftlichen Arbeiten überhaupt erlahmt? Jedenfalls müssen besondere Umstände dazu wirksam sein, wenn

Digitized by Google

bei einem Manne, der bis dahin rastlos gearbeitet, dessen ganzes Interesse durch seine wissenschaftliche Production erfüllt war, dies Interesse ganz plötzlich erlischt. Obenein bei Frerichs gerade jetzt, seit er mit der Entdeckung des Leucin und Tyrosin ein fast unerschöpfliches Thema angeregt. Die Bedeutung seines Fundes war ihm nicht entgangen, da lagen die Themata auf der Hand. An Leuten die unter ihm, und wie und wo es sich gehört, für ihn arbeiten wollten, war kein Mangel, in Berlin so wenig wie in Breslau und Kiel.

Ich glaube man muss an Folgendes denken.

Frerichs, bis dahin ein Kind des Glückes und kaum an irgend eine Hemmung seiner, wie ich stets gehofft habe, im Grunde sachlich gemeinten Strebungen gewöhnt, erfuhr in dieser Zeit zum ersten Male ernste Beschränkungen und Zurückweisungen, die zum Theil von seiner Berufung nach Berlin unabhängig sind.

Einiges und nicht Nebensächliches derart brachte allerdings Berlin selbst mit sich: er fand hier die Klinik von der pathologischen Anatomie vollkommen getrennt. Es fehlte hier das so wünschenswerthe enge Zusammengehören beider, und gewohnt, bisher Beides in seiner Person zu vertreten, krankte er hieran, als sei ihm ein Lebensnerv unterbunden.

Verstanden habe ich diese seine Empfindung stets und ich verstehe sie noch heute.

Noch wichtiger wurde, wie ich fürchte, ein anderer Punkt. Seine Publicationen über das Leucin und Tyrosin waren von dem vollen, etwas selbstgefälligen Bewusstsein von der Bedeutung dieses Fundes getragen. Eine unerquickliche und von beiden Seiten sich schnell persönlich zuspitzende Polemik schloss sich daran. Frerichs erfuhr Zurückweisungen, welche, wenn auch berechtigt, doch meiner Empfindung nach hart und sachlich zu weitgehend waren. Die gleiche bittere Erfahrung machte er fast zur selben Zeit in der Discussion über seine Mittheilungen von der Entstehung der Gallenpigmente und Gallensäuren. Dass er in dieser Frage ganz im Unrecht war, hat er auch ganz auskosten müssen.

Er ward hierdurch verstimmt, niedergeschlagen, ja erbittert. Hierin, so glaube ich, liegt der Hauptgrund dafür, dass er sich mehr und mehr isolirte und in unthätiges frucht- und freudloses Grollen zurückzog; dass dem so war, geht, wie mir scheint, fast mit Sicherheit daraus hervor, dass, als es Leyden Mitte der siebziger Jahre gelang, ihn seiner Vereinsamung zu entziehen und ihn freundlicher zu stimmen, alsbald auch, leider sehr spät, die Arbeitslust bei Frerichs wieder erwachte.

Digitized by Google

Solch subjective Motivirung mag Manchem sehr schwach erscheinen. Wer selbst weniger empfindlich ist, wird es nie verstehen, wie leicht bei manchem Menschen jener Glaube an die eigene Individualität, an die eigene Mission, wie man sagt, gründlich erschüttert wird, ohne welchen Glauben nie ein Mensch etwas Bedeutendes geleistet hat und ohne welchen Frerichs nach seiner ganzen Art leicht innerlich verfallen konnte. Denn das blieb Keinem, der um ihn war, verborgen, dass — sehr im Gegensatz zur Aussenseite — die innerliche Sicherheit und der auf ihr beruhende wahre Gleichmuth Frerichs nur in geringem Grade eigen war.

Naunyn.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Digitized by Google

Digitized by Google

GENERAL LIBRARY

Digitized by Google

RB1
A6
V.19
104144
BIOLOGY
LIBRARY
G

Digitized by Google

Digitized by Google